

Europäisches Patentamt

(19)

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 842 944 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
20.05.1998 Patentblatt 1998/21(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07K 5/023, C07K 5/117,  
A61K 38/06, A61K 38/07

(21) Anmeldenummer: 97119639.9

(22) Anmeldetag: 10.11.1997

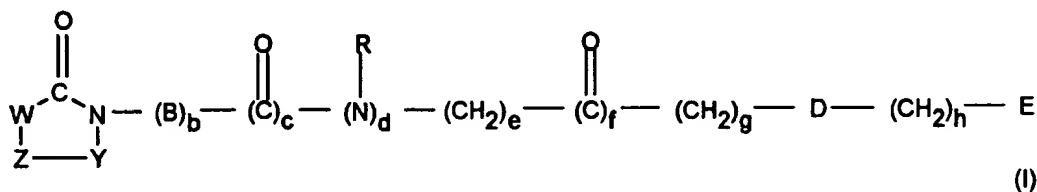
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
SI

(30) Priorität: 15.11.1996 DE 19647382

(71) Anmelder:  
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
65929 Frankfurt am Main (DE)(72) Erfinder:  
• Stütz, Hans Ulrich, Dr.  
65929 Frankfurt (DE)  
• Wehner, Volkmar, Dr.  
97657 Sandberg (DE)  
• Hüls, Christoph, Dr.  
55263 Wackernheim (DE)  
• Seiffge, Dirk, Dr.  
55246 Mainz-Kostheim (DE)

(54) Heterocyclus als Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten

(57) Verbindungen der Formel I,



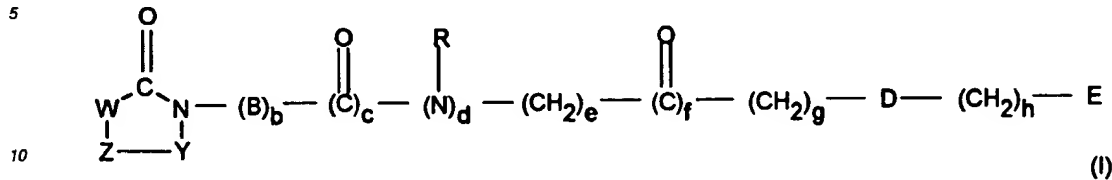
in der B, D, E, R, W, Y, Z, b, c, d, e, f, g und h die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und von pharmazeutischen Zubereitungen, die solche Verbindungen enthalten, zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder die damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen, der rheumatoiden Arthritis oder von allergischen Erkrankungen, ebenso wie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei solchen Krankheiten. Ferner betrifft sie neue Verbindungen der Formel I.

EP 0 842 944 A2

## EP 0 842 944 A2

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I



als Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und von pharmazeutischen Zubereitungen, die solche Verbindungen enthalten, zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder die damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen, der rheumatoiden Arthritis oder von allergischen Erkrankungen, ebenso wie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei solchen Krankheiten. Ferner betrifft sie neue Verbindungen der Formel I.

Die Integrine sind eine Gruppe von Adhäsionsrezeptoren, die bei Zell-Zell-bindenden und Zell-Extrazelluläre Matrix-bindenden Prozessen eine wesentliche Rolle spielen. Sie weisen eine  $\alpha\beta$ -heterodimere Struktur auf und zeigen eine weite zelluläre Verbreitung und ein hohes Maß an evolutiver Konservierung. Zu den Integrinen gehört zum Beispiel der Fibrinogen-Rezeptor auf Thrombozyten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Fibrinogens interagiert, oder der Vitronectin-Rezeptor auf Osteoclasten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Vitronectins oder des Osteopontins interagiert. Man teilt die Integrine in drei Großgruppen ein, die  $\beta$ 2-Unterfamilie mit den Vertretern LFA-1, Mac-1 und p150/95, die insbesondere für Zell-Zell-Interaktionen des Immunsystems verantwortlich sind, und die Unterfamilien  $\beta$ 1 und  $\beta$ 3, deren Vertreter hauptsächlich die Zellanheftung an Komponenten der extrazellulären Matrix vermitteln (Ruoslahti, Annu. Rev. Biochem. 1988, 57, 375). Die Integrine der  $\beta$ 1-Unterfamilie, auch VLA-Proteine (very late (activation) antigen) genannt, umfassen mindestens sechs Rezeptoren, die spezifisch mit Fibronectin, Kollagen und/oder Laminin als Liganden interagieren. Innerhalb der VLA-Familie ist das Integrin VLA-4 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1) insofern untypisch, als es hauptsächlich auf lymphoide und myeloide Zellen begrenzt ist und bei diesen verantwortlich ist für Zell-Zell-Interaktionen mit einer Vielzahl von anderen Zellen. VLA-4 vermittelt zum Beispiel die Interaktion von T- und B-Lymphozyten mit dem Heparin II-Bindungsfragment von humanem Plasmafibronektin (FN). Die Bindung von VLA-4 mit dem Heparin II-Bindungsfragment des Plasmafibronektins beruht vor allem auf einer Interaktion mit einer LDVP-Sequenz. Im Unterschied zum Fibrinogen- oder Vitronectin-Rezeptor ist VLA-4 kein typisches RGD-bindendes Integrin (Kilger und Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347).

Die im Blut zirkulierenden Leukozyten zeigen normalerweise nur eine geringe Affinität zu den vaskulären endothelialen Zellen, die die Blutgefäße auskleiden. Zytokine, die von entzündetem Gewebe abgegeben werden, bewirken die Aktivierung von Endothelzellen und damit die Expression einer Vielzahl von Zelloberflächenantigenen. Diese umfassen zum Beispiel die Adhäsionsmoleküle ELAM-1 (endothelial cell adhesion molecule-1; auch als E-Selektin bezeichnet), das unter anderem Neutrophile bindet, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), das mit LFA-1 (leucocyte function-associated antigen 1) auf Leukozyten interagiert, und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das verschiedene Leukozyten, unter anderem Lymphozyten, bindet (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). VCAM-1 ist, wie ICAM-1, ein Mitglied der Immunglobulin-Gen-Überfamilie. Identifiziert wurde VCAM-1 (zuerst bekannt als INCAM-110) als ein Adhäsionsmolekül, daß auf endothelialen Zellen durch Entzündungs-Zytokine wie TNF und IL-1 und Lipopolysaccharide (LPS) induziert wird. Elices et al. (Cell 1990, 60, 577) zeigten, daß VLA-4 und VCAM-1 ein Rezeptor-Ligand-Paar bilden, das die Anheftung von Lymphozyten an aktiviertes Endothel vermittelt. Die Bindung von VCAM-1 an VLA-4 erfolgt dabei nicht durch eine Interaktion des VLA-4 mit einer RGD-Sequenz, eine solche ist im VCAM-1 nicht enthalten (Bergelson et al., Current Biology 1995, 5, 615). VLA-4 tritt aber auch auf anderen Leukozyten auf, und über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird auch die Anheftung von anderen Leukozyten als Lymphozyten vermittelt. VLA-4 repräsentiert somit ein einzelnes Beispiel eines  $\beta$ 1-Integrin-Rezeptors, der über die Liganden VCAM-1 bzw. Fibronectin sowohl bei Zell-Zell-Interaktionen als auch bei Zell-Extrazellulärer Matrix-Interaktionen eine wesentliche Rolle spielt.

Die Zytokin-induzierten Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten in extravaskuläre Gewebereiche. Leukozyten werden in entzündliche Gewebereiche durch Zelladhäsionsmoleküle rekrutiert, die auf der Oberfläche von endothelialen Zellen exprimiert werden und als Liganden für Leukozyten-Zell-

## EP 0 842 944 A2

oberflächen-Proteine oder -Proteinkomplexe (Rezeptoren) dienen (die Begriffe Ligand und Rezeptor können auch *vice versa* verwendet werden). Leukozyten aus dem Blut müssen zunächst an endotheliale Zellen anheften, bevor sie in das Synovium auswandern können. Da VCAM-1 an Zellen bindet, die das Integrin VLA-4 ( $\alpha 4 \beta 1$ ) tragen, wie Eosinophile, T- und B-Lymphozyten, Monozyten oder auch Neutrophile, kommt ihm und dem VCAM-1/VLA-4-Mechanismus die Funktion zu, derartige Zellen aus dem Blutstrom in Infektionsgebiet und Entzündungsherde zu rekrutieren (Elices et al., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz et al., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175).

Der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wurde mit einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen in Verbindung gebracht. VCAM-1 wird außer von Zytokin-induziertem Endothel unter anderem noch von den folgenden Zellen exprimiert: Myoblasten, lymphoiden dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen, rheumatoidem Synovium, Zytokin-stimulierten Neuralzellen, parietalen Epithelzellen der Bowmans Kapsel, dem renalen Tubulärepi-  
 10 thel, entzündetem Gewebe bei Herz- und Nieren-Transplantat-Abstoßung und von Intestinalgewebe bei Graft versus host-Krankheit. VCAM-1 findet man auch exprimiert auf solchen Gewebearealen des arteriellen Endotheliums, die frühen arteriosklerotischen Plaques eines Kaninchenmodells entsprechen. Zusätzlich wird VCAM-1 auf follikulären dendritischen Zellen von humanen Lymphknoten exprimiert und findet sich auf Stromazellen des Knochenmarks, zum  
 15 Beispiel in der Maus. Letzterer Befund weist auf eine Funktion von VCAM-1 in der B-Zell-Entwicklung hin. VLA-4 wird, außer auf Zellen haematopoetischen Ursprunges, auch zum Beispiel auf Melanoma-Zelllinien gefunden, und der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird mit der Metastasierung von solchen Tumoren in Verbindung gebracht (Rice et al., Science 1989, 246, 1303).

Die hauptsächliche Form, in der VCAM-1 *in vivo* auf endothelialen Zellen vorkommt und die die dominante Form *in vivo* ist, wird als VCAM-7D bezeichnet und trägt sieben Immunglobulin-Domänen. Die Domänen 4, 5 und 6 ähneln in ihren Aminosäuresequenzen den Domänen 1, 2 und 3. Die vierte Domäne ist bei einer weiteren, aus sechs Domänen bestehenden Form, hier als VCAM-6D bezeichnet, durch alternatives Splicing entfernt. Auch VCAM-6D kann VLA-4-exprimierende Zellen binden.

Weitere Angaben zu VLA-4, VCAM-1, Integrinen und Adhäsionsproteinen finden sich zum Beispiel in den Artikeln von Kilger und Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347; Elices, Cell Adhesion in Human Disease, Wiley, Chichester 1995, S. 79; Kuijpers, Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 379.

Aufgrund der Rolle des VCAM-1/VLA-4-Mechanismus bei Zelladhäsionsprozessen, die von Bedeutung zum Beispiel bei Infektionen, Entzündungen oder Atherosklerose sind, wurde versucht, durch Eingriffe in diese Adhäsionsprozesse Krankheiten zu bekämpfen, insbesondere zum Beispiel Entzündungen (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). Eine Methode hierzu ist die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die gegen VLA-4 gerichtet sind. Derartige monoklonale Antikörper (mAK), die als VLA-4-Antagonisten die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 blockieren, sind bekannt. So inhibieren zum Beispiel die anti-VLA-4 mAK HP2/1 und HP1/3 die Anheftung von VLA-4 exprimierenden Ramos-Zellen (B-Zell-ähnlichen Zellen) an humane Nabelschnurendothelzellen und an VCAM-1-transfizierte COS-Zellen. Ebenso inhibiert der anti-VCAM-1 mAK 4B9 die Adhäsion von Ramos-Zellen, Jurkat-Zellen (T-Zell-ähnlichen Zellen) und HL60-Zellen (Granulozyten-ähnlichen Zellen) an COS-Zellen transfiziert mit genetischen Konstrukten, die  
 35 veranlassen, daß VCAM-6D und VCAM-7D exprimiert werden. *In vitro*-Daten mit Antikörpern, die gegen die  $\alpha 4$ -Untereinheit von VLA-4 gerichtet sind, zeigen, daß die Anheftung von Lymphozyten an synoviale Endothelzellen blockiert wird, eine Adhäsion, die bei der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt (van Dinther-Janssen et al., J. Immunol. 1991, 147, 4207).

*In vivo*-Versuche haben gezeigt, daß eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis durch anti- $\alpha 4$  mAK gehemmt werden kann. Die Wanderung von Leukozyten in einen Entzündungsherd wird ebenfalls durch einen monoklonalen Antikörper gegen die  $\alpha 4$ -Kette von VLA-4 blockiert. Die Beeinflussung des VLA-4-abhängigen Adhäsionsmechanismus mit Antikörpern wurde auch in einem Asthma-Modell untersucht, um die Rolle von VLA-4 bei der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Lungengewebe zu untersuchen (USSN 07/821,768; EP-A-626 861). Die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern inhibierte die Spätphasenreaktion und die Atemwegsüberreaktion in allergischen Schafen.

Der VLA-4 abhängige Zelladhäsionsmechanismus wurde ebenfalls in einem Primatenmodell der inflammatory bowel disease (IBD) untersucht. In diesem Modell, das der ulcerativen Colitis im Menschen entspricht, ergab die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern eine signifikante Reduktion der akuten Entzündung.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die VLA-4-abhängige Zelladhäsion bei den folgenden klinischen Kon-  
 50 ditionen einschließlich der folgenden chronischen entzündlichen Prozesse eine Rolle spielt: Rheumatoide Arthritis (Cronstein und Weismann, Arthritis Rheum. 1993, 36, 147; Elices et al., J. Clin. Invest. 1994, 93, 405), Diabetes mellitus (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10494), systemischer Lupus erythematosus (Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 1993, 92, 3008), Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie) (Elices et al., Clin. Exp. Rheumatol. 1993, 11, S77), multiple Sklerose (Yednock et al., Nature 1992, 356, 63), Malaria (Ockenhouse et al., J. Exp. Med. 1992, 176, 1183), Arteriosklerose (O'Brien et al., J. Clin. Invest. 1993, 92, 945), Transplantation (Isobe et al., Transplantation Proceedings 1994, 26, 867-868), verschiede-  
 55 nen Malignitäten, zum Beispiel Melanom (Renkonen et al., Am. J. Pathol. 1992, 140, 763), Lymphom (Freedman et al., Blood 1992, 79, 206) und andere (Albelda et al., J. Cell Biol. 1991, 114, 1059).

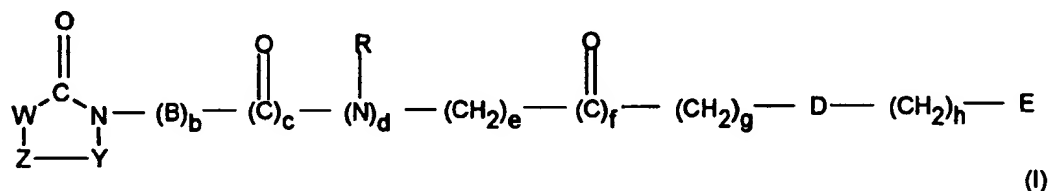
## EP 0 842 944 A2

Eine VLA-4-Blockierung durch geeignete Antagonisten bietet danach effektive therapeutisch Möglichkeiten, insbesondere zum Beispiel verschiedene entzündliche Konditionen einschließlich Asthma und IBD zu behandeln. Die besondere Relevanz von VLA-4-Antagonisten für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ergibt sich dabei, wie bereits gesagt, aus der Tatsache, daß Leukozyten aus dem Blut zunächst an endotheliale Zellen anheften müssen, ehe sie in das Synovium auswandern können, und daß bei dieser Anheftung der VLA-4-Rezeptor eine Rolle spielt. Darauf, daß durch Entzündungsagenzien auf endothelialen Zellen VCAM-1 induziert wird (Osborn, Cell 1990, 62, 3; Stoolman, Cell 1989, 56, 907), und auf die Rekrutierung verschiedener Leukozyten in Infektionsgebiete und Entzündungsherde wurde bereits oben eingegangen. T-Zellen adherieren dabei an aktiviertes Endothel hauptsächlich über die LFA-1/ICAM-1- und VLA-4/VCAM-1-Adhäsionsmechanismen (Springer, Cell 1994, 76, 301). Auf den meisten synovialen T-Zellen ist die Bindungskapazität von VLA-4 für VCAM-1 bei der rheumatoiden Arthritis erhöht (Postigo et al., J. Clin. Invest. 1992, 89, 1445). Zusätzlich wurde eine verstärkte Anheftung von synovialen T-Zellen an Fibronektin beobachtet (Laffon et al., J. Clin. Invest. 1991, 88, 546; Morales-Ducret et al., J. Immunol. 1992, 149, 1424). VLA-4 ist also hochreguliert sowohl im Rahmen seiner Expression als auch hinsichtlich seiner Funktion auf T-Lymphozyten der rheumatoiden Synovialmembran. Die Blockierung der Bindung von VLA-4 an seine physiologischen Liganden VCAM-1 und Fibronektin ermöglicht eine effektive Verhinderung oder Linderung von artikulären Entzündungsprozessen. Dies wird auch durch Experimente mit dem Antikörper HP2/1 an Lewis-Ratten mit Adjuvant-Arthritis bestätigt, bei denen eine effektive Krankheitsprävention beobachtet wurde (Barbadillo et al., Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 427). VLA-4 stellt also ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül dar.

Die oben erwähnten VLA-4-Antikörper und der Einsatz von Antikörpern als VLA-4-Antagonisten sind in den Patentanmeldungen WO-A-93/13798, WO-A-93/15764, WO-A-94/16094, WO-A-94/17828 und WO-A-95/19790 beschrieben. In den Patentanmeldungen WO-A-94/15958, WO-A-95/15973, WO-A-96/00581, WO-A-96/06108 und WO-A-96/20216 werden peptidische Verbindungen als VLA-4-Antagonisten beschrieben. Der Einsatz von Antikörpern und peptidischen Verbindungen als Arzneimitteln ist aber mit Nachteilen behaftet, zum Beispiel mangelnder oraler Verfügbarkeit, leichter Abbaubarkeit oder immunogener Wirkung bei längerfristiger Anwendung, und es besteht somit Bedarf nach VLA-4-Antagonisten mit einem günstigen Eigenschaftsprofil für einen Einsatz in der Therapie und Prophylaxe.

In der WO-A-95/14008 sind substituierte 5-Ring-Heterocyclusen beschrieben, die am N-terminalen Ende des Moleküls eine Amino-, Amidino- oder Guanidinofunktion aufweisen und die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen zeigen. In der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 sind weitere Heterocyclusen beschrieben, die Inhibitoren der Knochenresorption sind. Hinweise, daß die von der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 umfaßten Verbindungen VLA-4-Antagonisten sind oder die Leukozytenadhäsion hemmen, finden sich dort aber nicht. Überraschend wurde nun gefunden, daß von der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 umfaßte Verbindungen auch die Leukozytenadhäsion hemmen und VLA-4-Antagonisten sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I,



worin

- W für  $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)}$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;  
Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;  
Z für  $\text{N(R}^0\text{)}$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;  
A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_3\text{-C}_{12})\text{-cycloalkyl}$ , Phenyl, Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-phenyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-phenyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , Phenyl- $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$  oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;  
B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$ , Phenyl, Phenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl-phenyl}$  bedeutet, wobei der zweiwertige  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ -Rest unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls sub-

## EP 0 842 944 A2

- substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;
- D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;
- R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituier-  
 5 tes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>0</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls  
 10 substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>n</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)<sub>n</sub> oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>,  
 20 steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes R<sup>21</sup>-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl), im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R<sup>21</sup>-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl))-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl  
 25 oder einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>22</sup>O-NH-, R<sup>21</sup>O-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>27</sup>C(O)-NH-, R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>O-N=, O= und S= bedeutet;
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbo-  
 30 nyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl-amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert  
 35 sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert  
 40 oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaa-  
 50 minosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein-  
 55 oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlich n oder

## EP 0 842 944 A2

unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder ein n Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder b i d m die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;

R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;

R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;

R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;

R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;

R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;

R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O))-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;

Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

## EP 0 842 944 A2

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors, also von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen, zum Beispiel von Entzündungserkrankungen, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Behandlung und Prophylaxe derartiger Krankheiten.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Aralkylresten. Entsprechendes gilt für Alkylreste. Beispiele für geeignete ( $C_1$ - $C_{28}$ )-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Beispiele für Alkylreste sind Methylen, Ethylen, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexamethylen oder durch einen Alkylrest substituiertes Methylen, zum Beispiel Methylen, das durch eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Isobutylgruppe oder eine tert-Butylgruppe substituiert ist.

Auch Alkenyl- und Alkenylenrest sowie Alkynylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen oder Propenylen, für Alkynylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl und Cyclododecyl, die aber auch durch beispielsweise durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl substituiert sein können. Als Beispiele für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

Die für  $R^{16}$  stehenden 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen und tricyclischen Reste werden formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen erhalten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen können als Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es kann sich also um Bicycloalkane oder Tricycloalkane handeln, sie können aber auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-, Oxa- und Thiabicyclo- und -tricycloalkane handeln. Sind Heteroatome enthalten, so sind bevorzugt ein oder zwei Heteroatome, insbesondere Stickstoff- oder Sauerstoffatome, enthalten. Die Heteroatome können beliebige Positionen im bi- bzw. tricyclischen Gerüst einnehmen, sie können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoffatomen auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bicyclo- und Tricycloalkane als auch ihre Hetero-Analoga können vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten; bevorzugt enthalten sie eine oder zwei Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig gesättigt. Sowohl die Bicyclo- und Tricycloalkane als auch die Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als auch die ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppen, zum Beispiel Methyl- oder Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert sein. Die freie Bindung des bi- oder tricyclischen Restes kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls befinden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer exo- oder einer endo-Position.

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von denen sich ein bicyclischer Rest ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]octan, Beispiele für Heteroatome enthaltende Systeme, ungesättigte oder substituierte Systeme sind das 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

Beispiele für Systeme, von denen sich ein tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decan), das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0<sup>4,9</sup>]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0<sup>3,11</sup>]tridecan.

Bevorzugt leiten sich bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind weiterhin auch bicyclische oder tricyclische Reste mit 6 bis 18 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.

Im einzelnen besonders bevorzugte bi- und tricyclische Reste sind der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, der 1-Adamantylrest, der 2-Adamantylrest und der Noradamantylrest, zum Beispiel der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugt sind der 1- und der 2-Adamantylrest.

( $C_6$ - $C_{14}$ )-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylrest, können ein- oder mehrfach,

## EP 0 842 944 A2

bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylen-  
 dioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie  
 5 Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise durch  
 einen oder mehrere (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylreste, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste, im Arylteil substituiertes Benzyl und Naphthylmethyl, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethyl-  
 10 benzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxyreste, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyreste, im Arylteil substitu-  
 iertes Benzyl und Naphthylmethyl, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, weiter 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzyl, zum Beispiel 2-, 3- und 4-  
 Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzyl, zum Beispiel 3- und 4-  
 15 Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl. Substituierte Aralkylreste können aber auch unterschiedliche Substituenten aufweisen. Beispiele für Pyridyl sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Zweifach substituiertes Phenyl kann also in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-  
 Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position, bezogen auf die Verknüpfungstelle, substituiert sein.  
 20 Bevorzugt sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3-Position und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungstelle, angeordnet. Entsprechendes gilt für Phenylenreste, die zum Beispiel als 1,4-Phen-  
 ylen oder als 1,3-Phenylene vorliegen können.

Phenylene-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl ist insbesondere Phenylene-methyl (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-) und Phenylene-ethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Phenylene-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl ist insbesondere Phenylene-ethenyl und Phenylene-  
 25 lenpropenyl.

Heteroaryl steht für einen mono- oder polycyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 14 Ringgliedern, der 1 bis 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten,  
 können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls ein- oder mehrfach, bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-  
 30 C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylenedioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl für einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2,  
 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-  
 35 C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen mono- oder bicyclischen aromati-  
 schen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen entsprechenden 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 bis 2 Substituenten aus der  
 Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Het umfaßt zum einen aromatische Heterocyclen und damit auch die für Heteroaryl stehenden Gruppen, soweit diese hinsichtlich der Zahl der Ringglieder und Heteroatome unter die Definition von Het fallen. Het umfaßt aber zusätz-  
 40 lich auch nicht aromatische Heterocyclen, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. Het kann an Stickstoffatomen und/oder Kohlenstoffatomen durch einen oder mehrere gleiche  
 oder verschiedene Substituenten substituiert sein, beispielsweise durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gege-  
 45 benenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Benzyloxy, Halogen, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-amino, Di-  
 ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylenedioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl und allgemein durch Estergruppen, Acylgruppen, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-, Oxo, Thioxo,  
 50 wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Heterocyclen, die für mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe stehen, können aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein und können insbesondere an einem Stickstoffatom durch (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, zum Beispiel Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, und/oder an einem oder mehr-  
 55 eren Kohlenstoffatomen durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, zum Beispiel Methoxy, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, oder Oxo substituiert sein.

Beispiele für Heterocyclen, die den Gruppen Heteroaryl, Het oder dem mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring zugrund liegen können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochi-



**EP 0 842 944 A2**

nolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin,  $\beta$ -Carbolin oder benzanellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelierte Derivate dieser Heterocyden. Stickstoffheterocyden können auch als N-Oxide vorliegen.

5        Reste, die für Heteroaryl, Het oder den R st eines mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings stehen können, sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, zum Beispiel 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl  
10        oder, als Reste von teilhydrierten oder vollständig hydrierten heterocyclischen Ringen, beispielsweise auch Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morphinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

      Weitere Beispiele von Resten, die insbesondere für Het- und für den Substituenten R<sup>1</sup> stehen können, sind

15

20

25

30

35

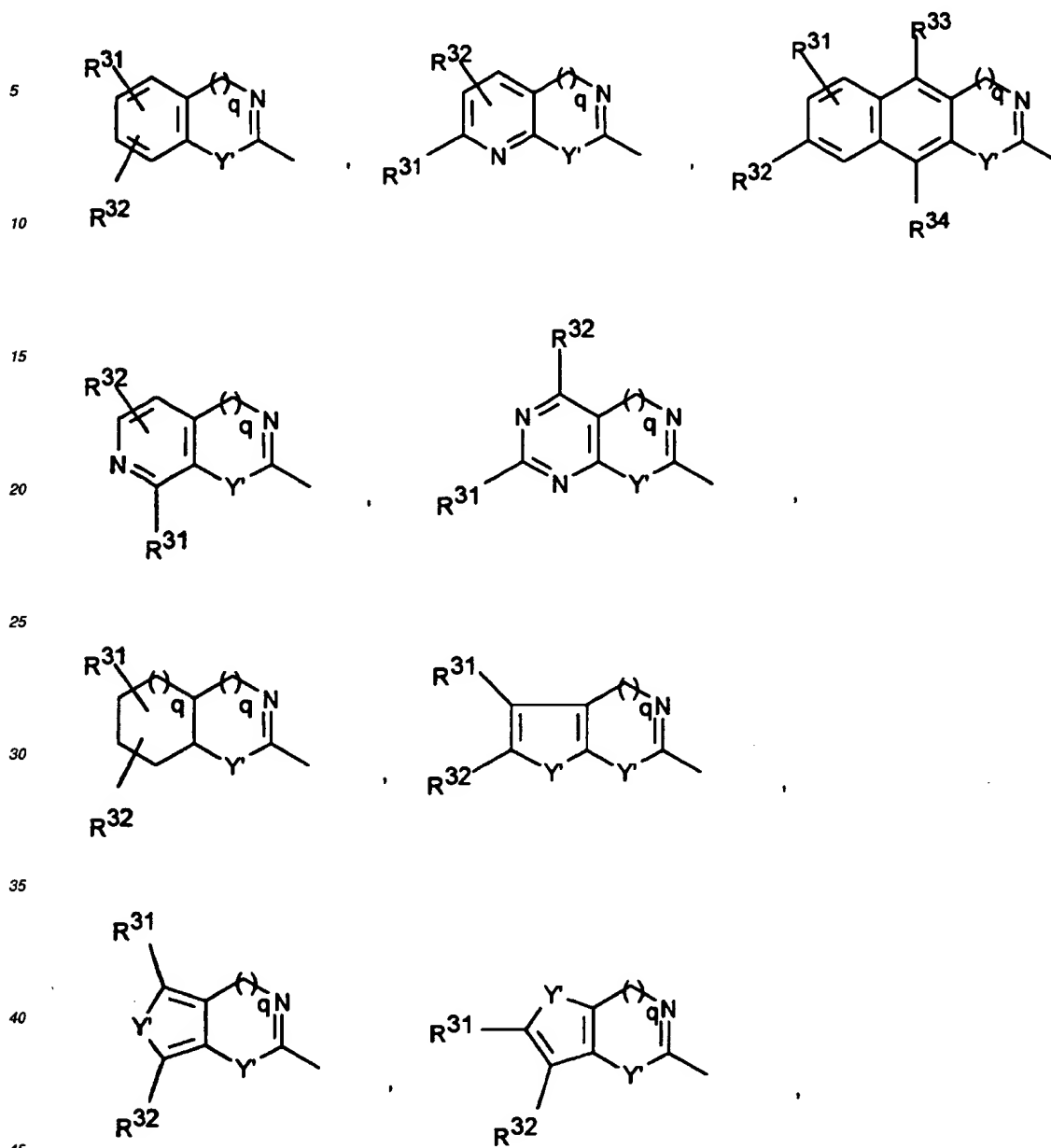
40

45

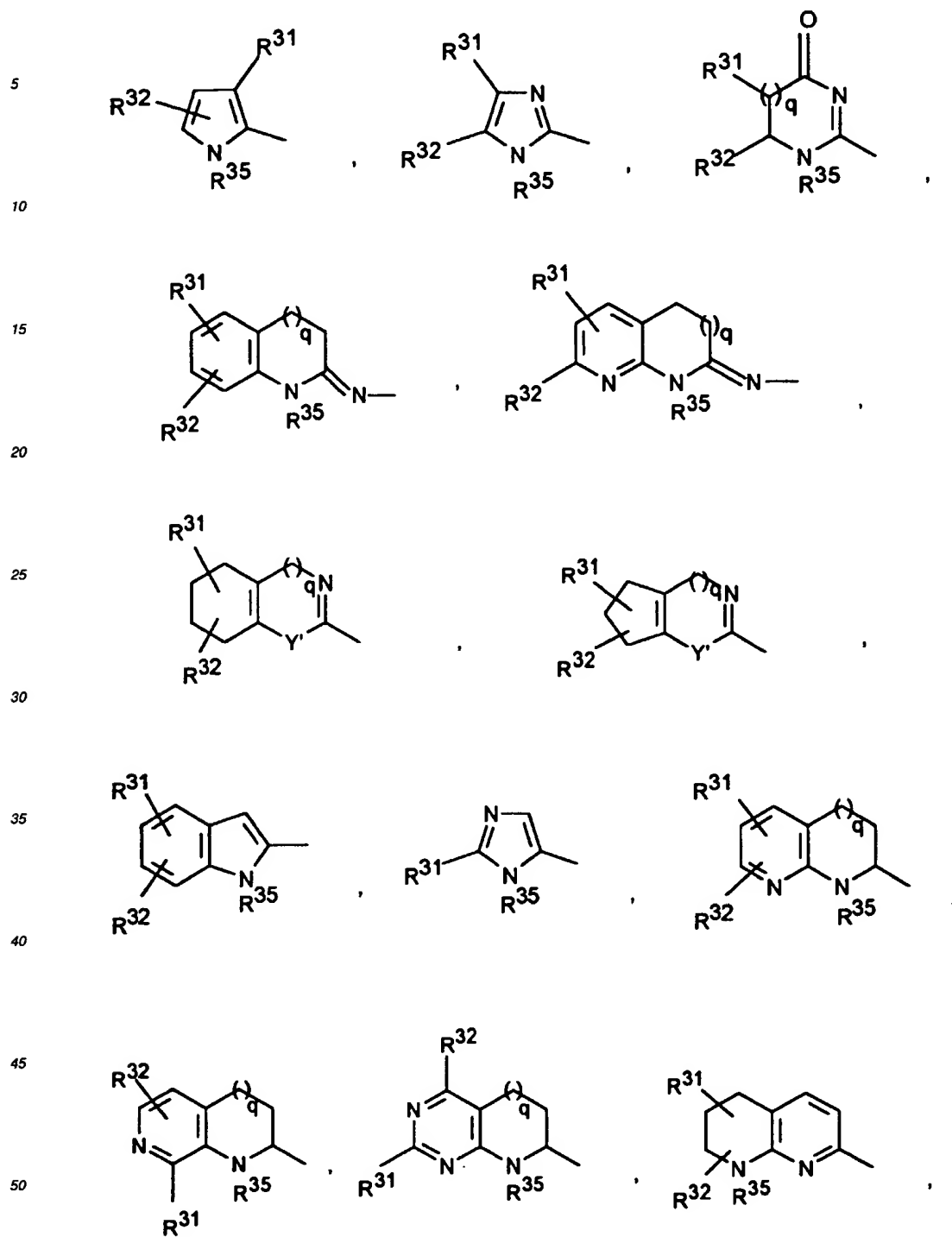
50

55

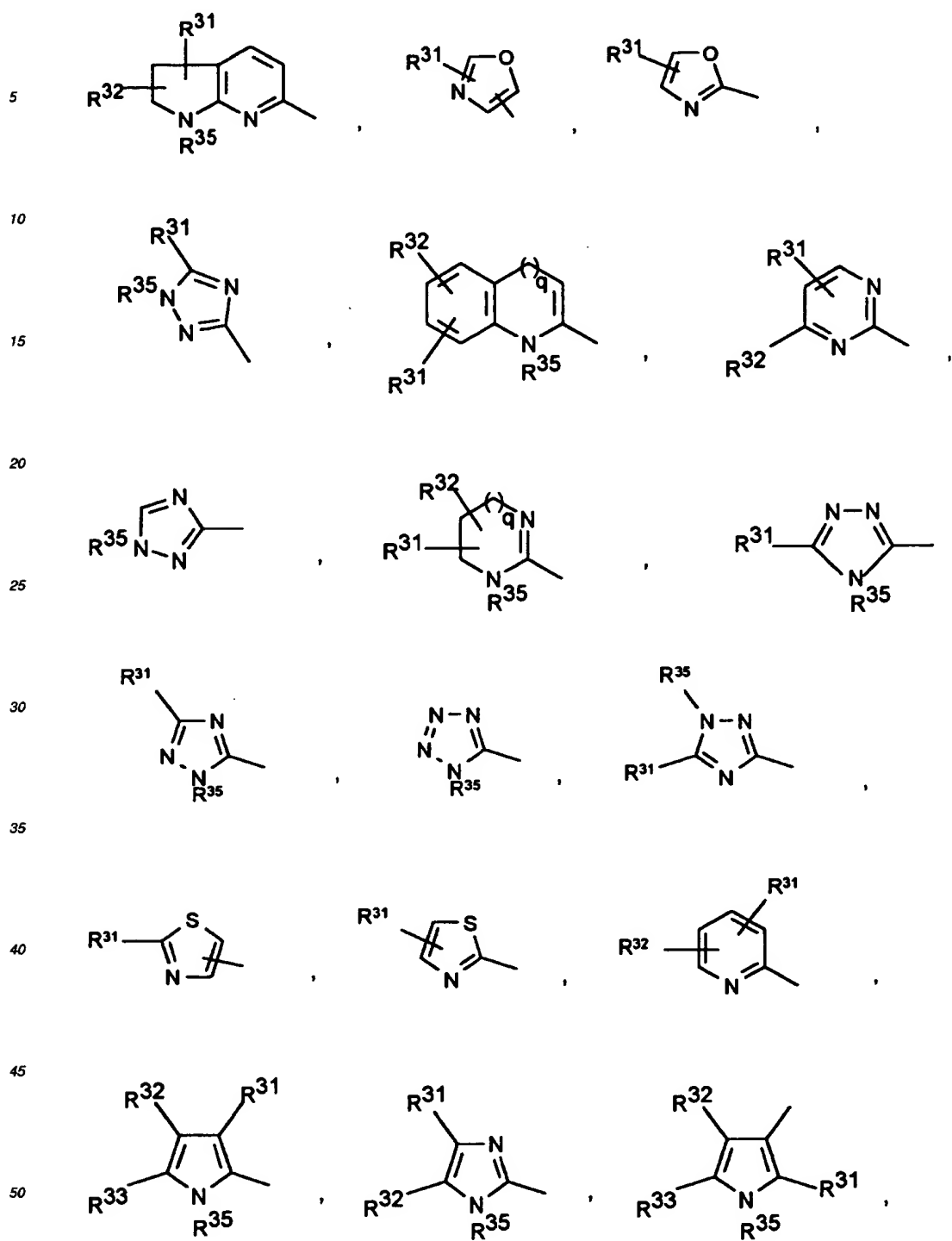
## EP 0 842 944 A2



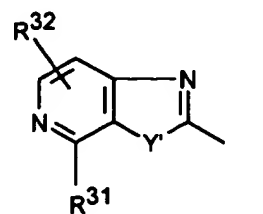
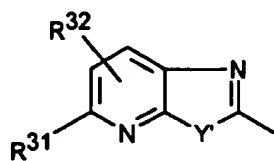
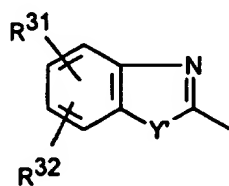
## EP 0 842 944 A2



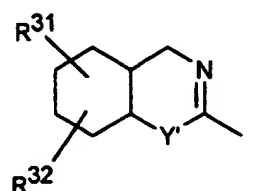
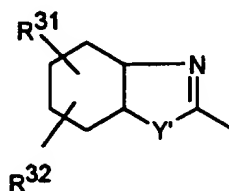
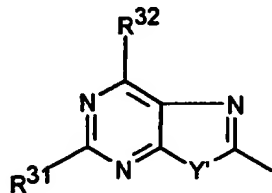
## EP 0 842 944 A2



5

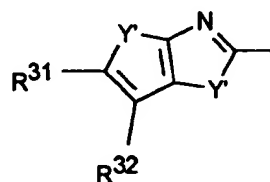
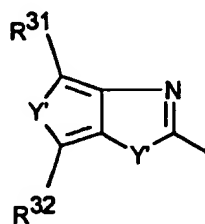
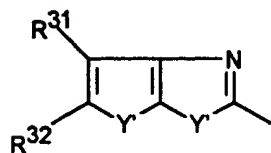


10

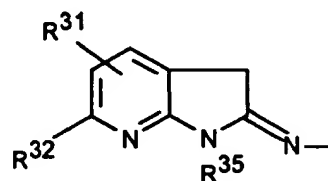
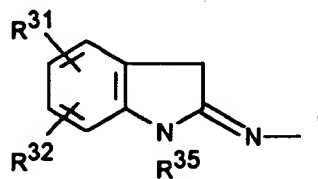
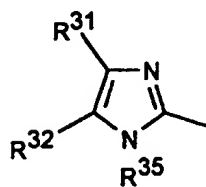


15

**20**

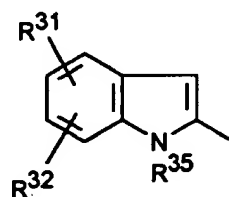
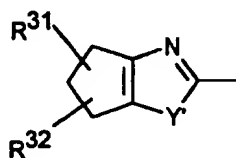
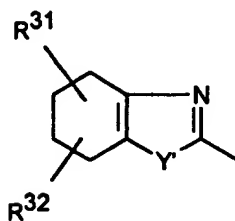


**30**



35

40

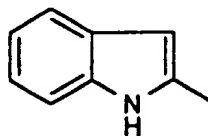
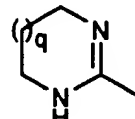
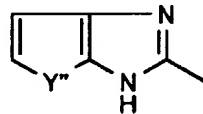
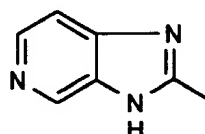
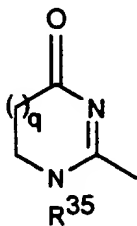
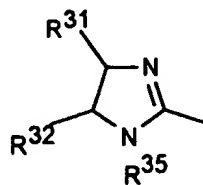


45

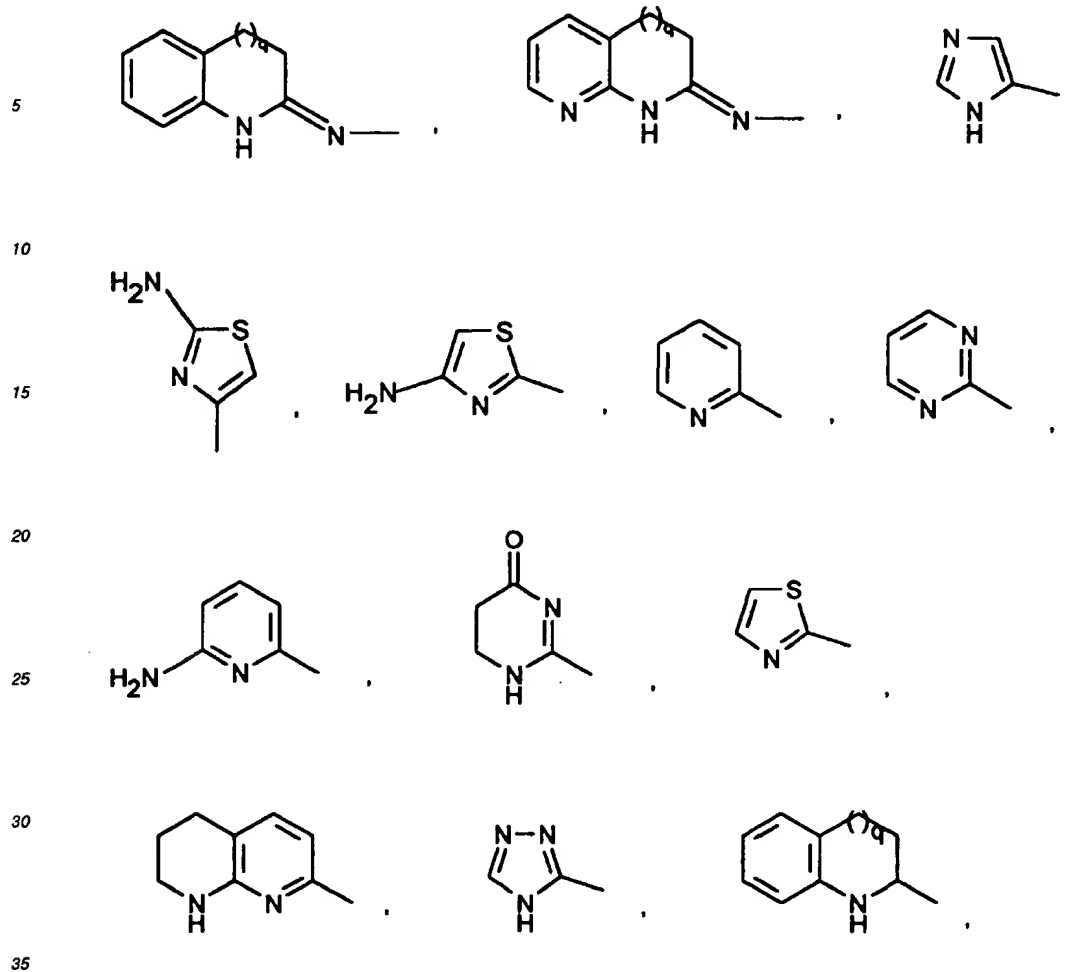
50

55

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55



## EP 0 842 944 A2



worin Y' für NR<sup>35</sup>, O oder S steht;

Y'' für NH, O oder S steht;

R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> und R<sup>34</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylamino, Di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Benzoyloxy, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-, Oxo, Thioxo, stehen, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>35</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Amino, Aminocarbonyl, Formyl, R<sup>36</sup>C(O), R<sup>36</sup>O-C(O) oder ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-steht;

R<sup>36</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;

q für 0 oder 1 steht.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α-

## EP 0 842 944 A2

Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

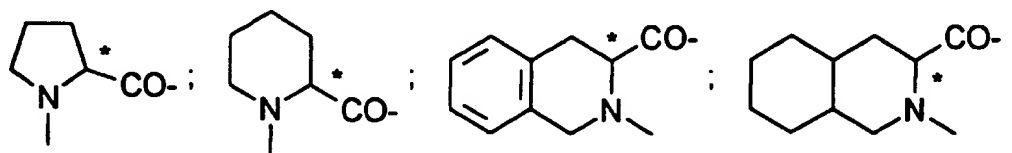
Aad, Abu,  $\gamma$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tie, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure.

Unter Aminosäureseiten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein



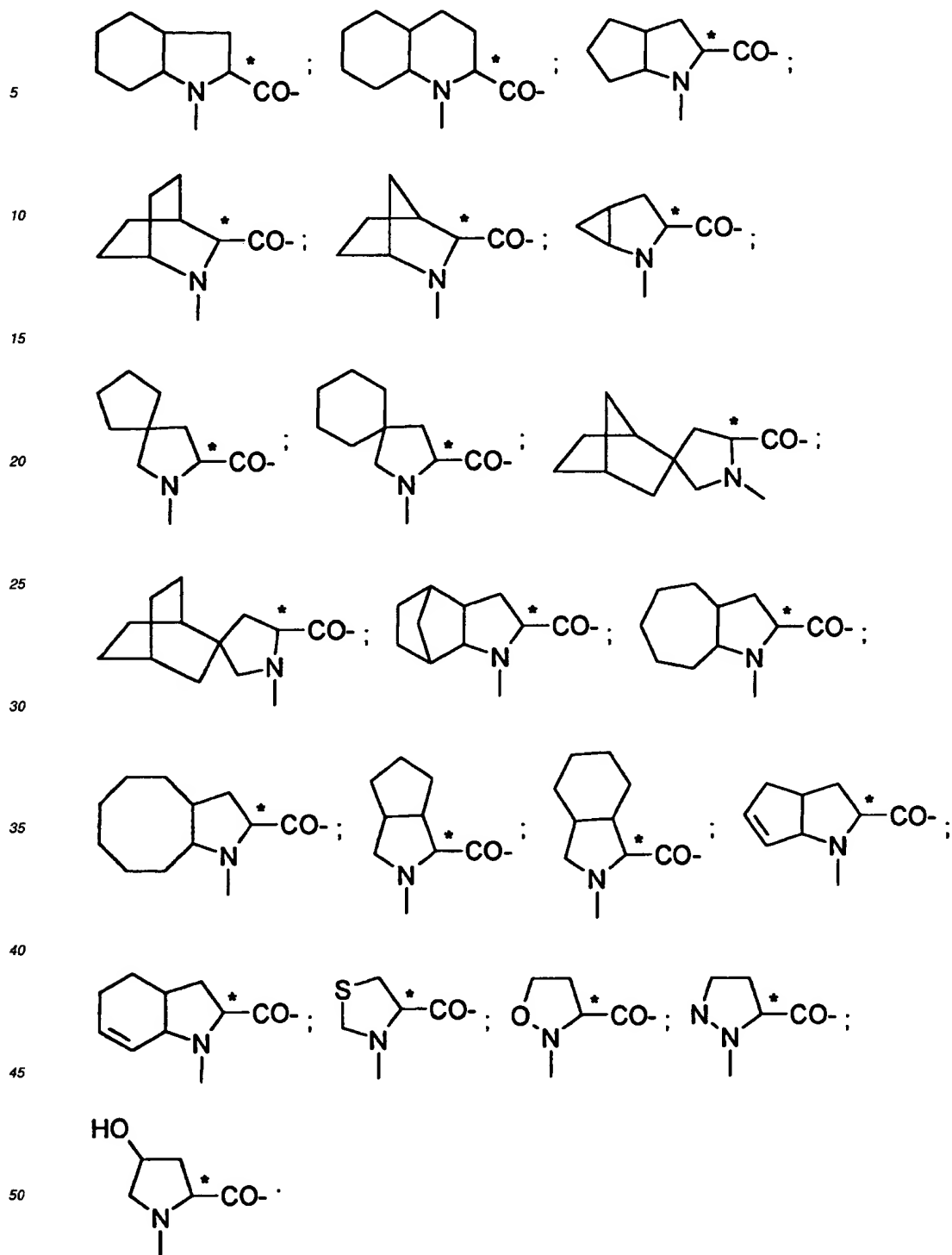
ersetzt ist.

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht: Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro[bicyclo[2.2.1]heptan]-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro[bicyclo[2.2.2]octan]-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure, Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure, die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):





## EP 0 842 944 A2



Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A-4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800;

## EP 0 842 944 A2

EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürlich Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amid vorliegen, wie zum Beispiel als Methylester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert-Butylester, Benzylester, unsubstituiertes Amid, Ethylamid, Semicarbazid oder  $\omega$ -Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie zum Beispiel Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23, und bei Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35, beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert-Butyl, OBzl, ONbz, OMBzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, welche saure Gruppen, zum Beispiel Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie zum Beispiel Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie zum Beispiel Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen, zum Beispiel eine Aminogruppe oder eine Guanidino-Gruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Mischungen dieser Formen Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese alle Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Pro-Drugs und Metabolite, die wie die Verbindungen der Formel I wirken.

Die einzelnen Strukturelemente in der Formel I haben bevorzugt die folgenden Bedeutungen.

W steht bevorzugt für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>).

A steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl, Phenylenmethyl oder Phenylenethyl.

Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe.

Z steht bevorzugt für N(R<sup>0</sup>).

B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen. Besonders bevorzugt steht B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest (= 1,2-Ethylen), wobei jeder dieser Reste unsubstituiert oder substituiert sein kann, insbesondere für einen substituierten oder unsubstituierten Methylenrest. Ganz besonders bevorzugt sind diese beiden Reste substituiert. Ist ein für B stehender zweiwertiger Methylenrest oder Ethylenrest (= 1,2-Ethylen) substituiert, so ist er bevorzugt substituiert durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, und ist er besonders bevorzugt substituiert durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, also durch einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen.

D steht bevorzugt für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>).

E steht bevorzugt für R<sup>10</sup>CO.

R steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Benzyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

R<sup>0</sup> steht bevorzugt für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls sub-

## EP 0 842 944 A2

stituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, besonders bevorzugt für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, ganz besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, darüber hinaus bevorzugt für im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl. Speziell bevorzugt ist es, wenn R<sup>0</sup> für unsubstituiertes oder im Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl steht.

R<sup>1</sup> steht bevorzugt für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-.

R<sup>2</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl.

R<sup>3</sup> steht bevorzugt für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup>, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, R<sup>11</sup>NH, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup> oder CONHR<sup>4</sup>.

R<sup>4</sup> steht bevorzugt für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls wie in der Definition von R<sup>4</sup> angegeben substituiert sein kann.

R<sup>11</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup>, wobei R<sup>12</sup> hier für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, den Rest R<sup>15</sup> oder den Rest R<sup>15</sup>-O- steht.

R<sup>13</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff und insbesondere für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, wobei ein ganz besonders bevorzugter Alkylrest, für den R<sup>13</sup> steht, der Methylrest ist.

R<sup>15</sup> steht bevorzugt für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup>, besonders bevorzugt für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>)-alkyl oder R<sup>16</sup>. Darüber hinaus bevorzugt steht R<sup>15</sup> dann, wenn R<sup>3</sup> für COOR<sup>15</sup> steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest oder den Bicyclo[3.2.1]octylrest, und steht R<sup>15</sup> dann, wenn R<sup>3</sup> für CONHR<sup>15</sup> steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest, den 3-Noradamantylrest und insbesondere den 1-Adamantylrest, den 2-Adamantylrest, den 1-Adamantylmethylrest oder den 2-Adamantylmethylrest.

R<sup>16</sup> steht bevorzugt für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann.

b, c und d stehen unabhängig voneinander für 1.

e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3.

Für die erfindungsgemäße Verwendung bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen in der Formel I gleichzeitig

- W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) oder R<sup>1</sup>-A-CH=C steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- Z für N(R<sup>0</sup>), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenylen-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-phenyl bedeutet;
- D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;

R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylrest durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

## EP 0 842 944 A2

- $R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegeben falls substituiertes  $R^{21}$ - $((C_6-C_{14})$ -Aryl), im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(R^{21}-((C_6-C_{14})$ -Aryl))- $(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest Het-, Het- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder einen der Reste  $R^{21}O$ -,  $R^{22}O-NH$ -,  $R^{21}O-N(R^{23})$ -,  $R^{24}NH$ -,  $R^{25}N(R^{25})$ -,  $HO-((C_1-C_8)$ -Alkyl)- $N(R^{26})$ -,  $R^{27}C(O)-NH$ -,  $R^{21}C(O)-N(R^{23})$ -,  $R^{21}C(O)$ -,  $R^{21}O-C(O)$ -,  $R^{28}N(R^{21})-C(O)$ -,  $R^{21}O-N=$ ,  $O=$  und  $S=$  bedeutet;
- $R^2$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^3$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynylcarbonyl, Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CON(CH_3)R^4$ ,  $CONHR^4$ ,  $CSNHR^4$ ,  $COOR^{15}$ ,  $CON(CH_3)R^{15}$  oder  $CONHR^{15}$  bedeutet;
- $R^4$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(C_1-C_3)$ -alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_1-C_3)$ -alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $HOS(O)_2$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl,  $(R^8O)_2P(O)$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl, Tetrazolyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann;
- $R^5$  gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6CO$ - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- $R^6$  für  $R^7R^8N$ ,  $R^7O$  oder  $R^7S$  steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls  $N-(C_1-C_8)$ -alkylierten oder  $N-((C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2-$  reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- $R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Arylcarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylcarbonyl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_{18})$ -alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls  $N-(C_1-C_8)$ -alkylierten oder  $N-((C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2-$  reduziert sein kann, bedeutet;
- $R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- $R^9$  Wasserstoff, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylaminocarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Arylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{10}$  Hydroxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;
- $R^{11}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $R^{12}CO$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $S(O)_2$ ,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl- $S(O)_2$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2$  oder den Rest  $R^{15}$  bedeutet;
- $R^{12}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino, den Rest  $R^{15}$  oder den Rest  $R^{15}O$ - bedeutet;
- $R^{13}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{15}$  für  $R^{16}$ - $(C_1-C_6)$ -alkyl oder für  $R^{16}$  steht;
- $R^{16}$  für inen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt od r teilweis ungesättigt ist und der auch ein bis vier gl ich oder verschieden Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und

## EP 0 842 944 A2

- Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- 5 R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 10 R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 15 R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 20 R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 25 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;  
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 30 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin gleichzeitig W für R<sup>1</sup>-A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht; B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;
- 35 E R<sup>10</sup>CO bedeutet;  
R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Benzyl bedeutet;  
R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;  
40 R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht;  
R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, 45 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup> und CONHR<sup>15</sup> steht;  
und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 50 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) und R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 55 Eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I sind solche, worin R<sup>3</sup> für gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, für COOR<sup>4</sup>, für R<sup>11</sup>NH oder für CONHR<sup>4</sup> steht, wobei -NHR<sup>4</sup> für den Rest einer α-Aminosäure, deren ω-Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid, deren (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylester oder deren (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylester steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze. Der

## EP 0 842 944 A2

für -NHR<sup>4</sup> stehende Rest einer  $\alpha$ -Aminosäure wird formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Amino-  
gruppe der Aminosäure erhalten. Speziell bevorzugt ist es in dieser Reihe, wenn R<sup>3</sup> für CONHR<sup>4</sup> steht, wobei -NHR<sup>4</sup>  
für den Rest der  $\alpha$ -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyle-  
ster oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylester steht.

5 Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleichzeitig

W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R<sup>0</sup>) steht;

10 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylen-  
phenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;

E für R<sup>10</sup>CO steht;

15 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenen-  
falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;

R<sup>1</sup> für den Rest R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;

20 R<sup>3</sup> für den Rest CONHR<sup>4</sup> steht;

R<sup>4</sup> für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl  
substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, und  
einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht;

25 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-  
träglichen Salze.

30

Steht -NHR<sup>4</sup> für einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylester einer  $\alpha$ -Aminosäure bzw. enthält R<sup>4</sup> einen Alkoxy-carbonylrest, so ist der  
Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert-Butylester bevorzugt, steht -NHR<sup>4</sup> für einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle-  
ster einer  $\alpha$ -Aminosäure, so ist der Benzylester bevorzugt.

Eine weitere Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I bilden solche Verbindungen, worin gleichzeitig

35

W für R<sup>1</sup>-A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>)  
und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentame-  
thylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

40 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen  
oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E R<sup>10</sup>CO bedeutet;

R Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet;

R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenen-  
falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht; R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>21</sup>O-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>24</sup>NH-,  
45 R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht;

R<sup>3</sup> für CONHR<sup>15</sup> oder CONHR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere  
(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylreste substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest steht;

50 R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder R<sup>16</sup> steht, wobei R<sup>16</sup> für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tri-  
cyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschie-  
dene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen  
oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein  
kann, und insbesondere R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c und d für 1 stehen;

55 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-  
träglichen Salze.

Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleich-  
zeitig

## EP 0 842 944 A2

W für  $R^1$ -A-C( $R^{13}$ ) steht;  
 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für N( $R^0$ ) steht;  
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylen-  
 phenyl oder Methylenphenylmethyl steht;  
 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;  
 D für C( $R^2$ )( $R^3$ ) steht;  
 E für  $R^{10}$ CO steht;  
 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;  
 R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenen-  
 falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;  
 R<sup>1</sup> für den Rest R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
 R<sup>3</sup> für CONHR<sup>15</sup> oder CONHR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylreste substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest steht;  
 R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht;  
 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
 R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;  
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;  
 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-  
 träglichen Salze.

Weiterhin bilden eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I solche Verbindungen, in denen gleich-  
 zeitig

W für  $R^1$ -A-C( $R^{13}$ ) steht;  
 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für N( $R^0$ ) steht;  
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylen-  
 phenyl, Methylenphenylmethyl steht;  
 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;  
 D für C( $R^2$ )( $R^3$ ) steht;  
 E für  $R^{10}$ CO steht;  
 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;  
 R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenen-  
 falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;  
 R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-  
 steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
 R<sup>3</sup> für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder ver-  
 schiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendi-  
 oxy, Ethylendioxy, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und  
 Benzoyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, einen (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 Alkenylrest, einen (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest oder einen (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylrest steht, und insbesondere R<sup>3</sup> für einen  
 unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;  
 R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht und bevorzugt R<sup>10</sup> für einen Rest aus der  
 Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;  
 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;  
 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-  
 träglichen Salze.

Schließlich bilden eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I solche Verbindungen, in denen  
 gleichzeitig

W für  $R^1$ -A-C( $R^{13}$ ) steht;

## EP 0 842 944 A2

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R<sup>0</sup>) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;

D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;

E für R<sup>10</sup>CO steht;

R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;

R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;

R<sup>3</sup> für R<sup>11</sup>NH steht;

R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht und bevorzugt R<sup>10</sup> für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;

R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;

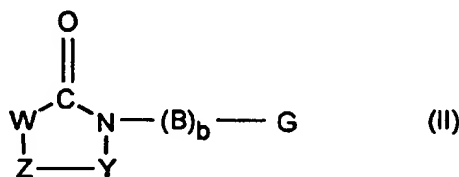
h für 0 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

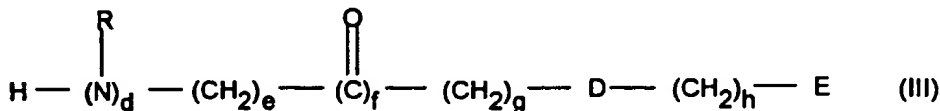
Ganz speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin ein für die Gruppe B stehender substituierter Methylenrest oder substituierter Ethylenrest als Substituenten einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl trägt, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze. Noch spezieller bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin B für einen unsubstituierten Methylenrest steht oder für einen Methylenrest steht, der durch einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest, insbesondere durch einen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest, substituiert ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Generell sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, die an Chiralitätszentren, z. B. an dem für D stehenden chiralen Kohlenstoffatom und an dem Zentrum W im 5-Ring-Heterocyclus in der Formel I, eine einheitliche Konfiguration aufweisen.

Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III,



wobei W, Y, Z, B, D, E, R sowie b, d, e, f, g, und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechlorid oder Aktivester, oder Isocyanato steht.

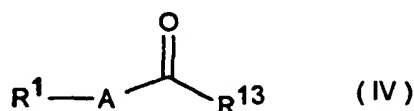
Zur Kondensation der Verbindungen der Formel II mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die



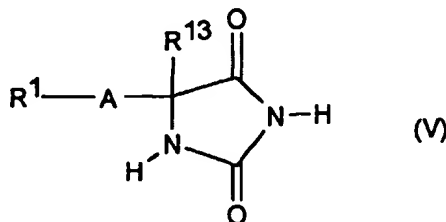
## EP 0 842 944 A2

an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die bevorzugt als (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, Benzyl- oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung zum Beispiel durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO<sub>2</sub>-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise auch erfolgen, indem man die Verbindungen nach üblichen Methoden schrittweise an einer Festphase aufbaut, wie dies weiter unten beispielhaft erläutert ist.

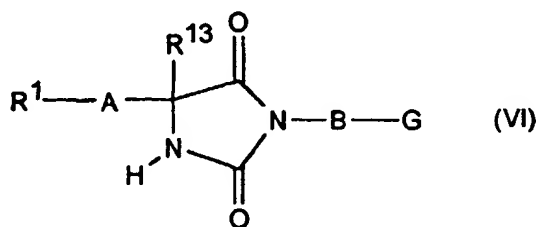
Verbindungen der Formel II, in der W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>), Y für eine Carbonylgruppe und Z für NR<sup>0</sup> steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Verbindungen der Formel IV



in einer Bucherer-Reaktion zu Verbindungen der Formel V,



in der ebenso wie in der Formel IV R<sup>1</sup>, R<sup>13</sup> und A wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt (H. T. Bucherer, V. A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141(1934), 5). Verbindungen der Formel VI,



in der R<sup>1</sup>, R<sup>13</sup>, A, B und G wie oben angegeben definiert sind, können dann erhalten werden, indem man die Verbindungen der Formel V beispielsweise zunächst mit einem alkylierenden Reagenz umgesetzt, das den Rest -B-G in das Molekül einführt. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VI mit einem zweiten Reagenz der Formel R<sup>0</sup>-LG, in der R<sup>0</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat und LG eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy oder eine heterocyclische Abgangsgruppe wie zum Beispiel Imidazolyl, darstellt, führt zu den entsprechenden Verbindungen der Formel II. Diese Umsetzungen können analog bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Je nach dem Einzelfall kann es hierbei, wie bei allen Schritten in der Synthese der Verbindungen der Formel I, angebracht sein, funktionelle Gruppen die zu Nebenreaktionen oder unerwünschten Reaktionen führen könnten, durch eine dem Syntheseproblem angepaßte Schutzgruppenstrategie temporär zu blockieren, was dem Fachmann bekannt ist.

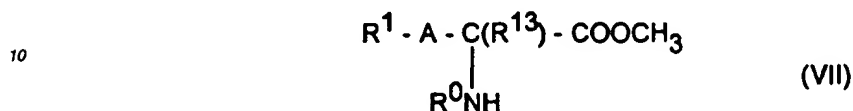
Steht W für R<sup>1</sup>-A-CH=C, so kann dieses Strukturelement beispielsweise eingeführt werden, indem analog bekannt-

## EP 0 842 944 A2

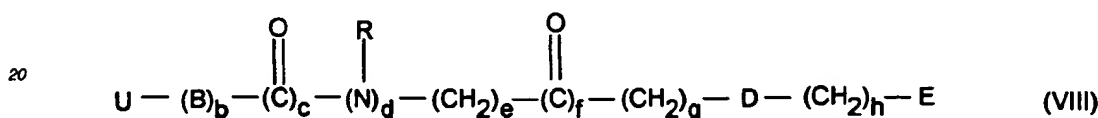
ten Methoden ein Aldehyd mit einem 5-Ring-Heterocyclus kondensiert wird, der eine Methylengruppe in der der Gruppe W entsprechenden Position enthält.

Verbindungen der Formel I, in denen der 5-Ring-Heterocyclus einen Diox- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht, können auch wie folgt erhalten werden:

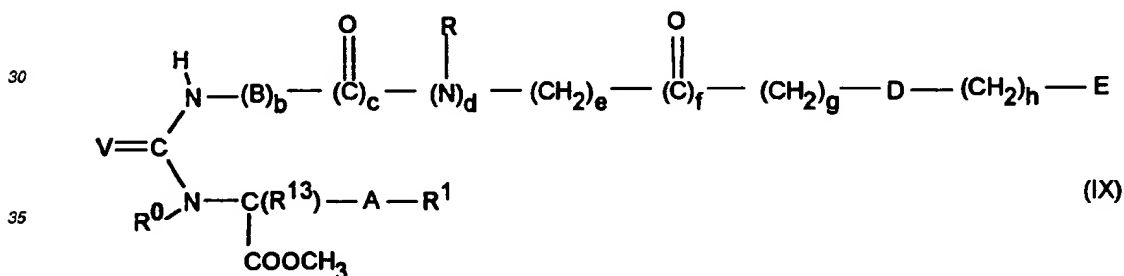
- 5 Durch Reaktion von  $\alpha$ -Aminosäuren oder N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, zum Beispiel der Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl- oder Benzylester, beispielsweise einer Verbindung der Formel VII,



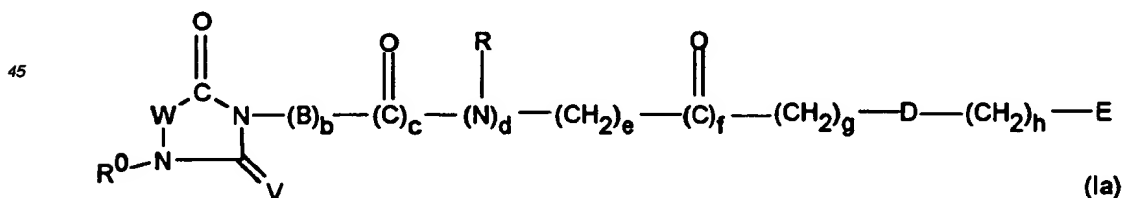
- 15 worin  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^{13}$  und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der Formel VIII,



- 25 worin B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und U für Isocyanato oder Isothiocyanato steht, erhält man Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, beispielsweise der Formel IX,



- 40 für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, und die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der Formel Ia

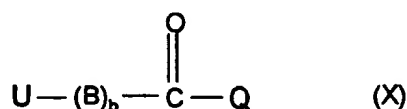


- cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht und für die ansonsten die oben angegebenen Bedeutungen gelten. Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IX zu den Verbindungen der Formel Ia kann auch durch Behandlung mit Basen in inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid.

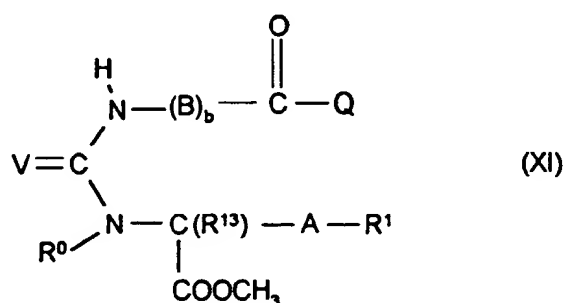
Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, zum Beispiel  $NO_2$ , blockiert werden. Aminogruppen können in geschützter Form oder noch als  $NO_2$ - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

## EP 0 842 944 A2

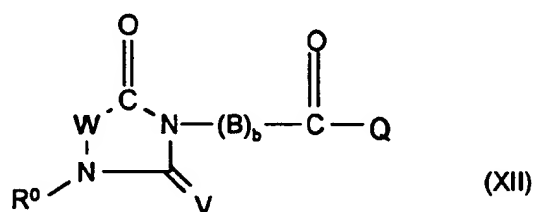
Verbindungen der Formel I, in denen der 5-Ring-Heterocyclus in Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) und c für 1 steht, können auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel VII mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel X



umsetzt, in der B, U und b wie oben für die Formel VIII angegeben definiert sind und Q eine Alkoxygruppe, zum Beispiel eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppe wie Methoxy, Ethoxy oder tert-Butoxy, eine (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxygruppe, zum Beispiel Phenoxy, oder eine (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxygruppe, zum Beispiel Benzyloxy, bedeutet. Dabei wird eine Verbindung der Formel XI



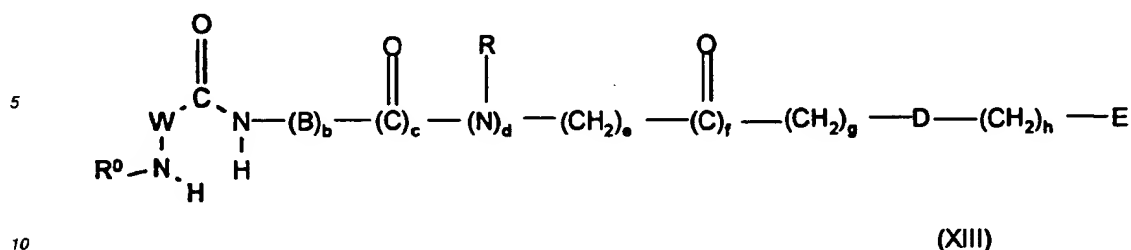
erhalten, in der A, B, V, Q, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>13</sup> und b wie oben für die Formeln IX und X angegeben definiert sind, die dann unter dem Einfluß einer Säure oder einer Base, wie oben für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IX beschrieben, zu einer Verbindung der Formel XII,



in der B, Q, V, W, R<sup>0</sup> und b wie oben für die Formeln Ia und X angegeben definiert sind, cyclisiert wird. Aus der Verbindung der Formel XII wird dann durch Hydrolyse der Gruppe CO-Q zur Carbonsäure COOH und nachfolgende Kupplung mit einer Verbindung der Formel III, wie oben für die Kupplung der Verbindungen der Formeln II und III beschrieben, eine Verbindung der Formel Ia erhalten. Auch hier können während der Cyclisierung funktionelle Gruppen in geschützter Form vorliegen oder in Form von Vorstufen vorliegen, zum Beispiel Guanidinogruppen durch NO<sub>2</sub> blockiert werden oder Aminogruppen in geschützter Form oder noch als NO<sub>2</sub>- oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia ist beispielsweise die Umsetzung von Verbindungen der Formel XIII,

## EP 0 842 944 A2



in der W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thio-phosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952), 217-231 und C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431-1439).

Eine Überführung einer Aminofunktion in eine Guanidinofunktion kann mit folgenden Reagenzien durchgeführt werden:

1. O-Methylisoharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974), 617-618)
2. S-Methylisothioharnstoff (R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771-776)
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 57)
4. Formamidosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053-4054)
6. N,N'-Di-tert-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R. J. Bergeron und J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700-1703)
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531-542).

Amide können beispielsweise durch partielle Hydrolyse unter sauren oder basischen Bedingungen gemäß literaturbekannten Verfahren aus den entsprechenden Nitrilen (Cyano-Verbindungen) erhalten werden.

Hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formel I wird weiterhin vollinhaltlich Bezug genommen auf die WO-A-95/14008 und die deutsche Patentanmeldung 19635522.2 und die ihr entsprechenden Patentanmeldungen, zum Beispiel die europäische Patentanmeldung 97103712.2 und die US-Patentanmeldung 08/821253, sowie die WO-A-96/33976.

Die Verbindungen der Formel I sind Antagonisten des Adhäsionsrezeptors VLA-4. Sie haben die Fähigkeit, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionsprozesse zu inhibieren, bei denen Wechselwirkungen zwischen VLA-4 mit seinen Liganden eine Rolle spielen. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in einem Assay nachgewiesen werden, in dem die Bindung von Zellen, die den VLA-4-Rezeptor aufweisen, zum Beispiel von Leukozyten, an Liganden dieses Rezeptors gemessen wird, zum Beispiel an VCAM-1, das dafür vorteilhafterweise auch gentechnisch hergestellt werden kann. Einzelheiten eines solchen Assay sind weiter unten beschrieben. Insbesondere vermögen die Verbindungen der Formel I die Adhäsion und die Migration von Leukozyten inhibieren, etwa die Anheftung von Leukozyten an endotheliale Zellen, die - wie oben erläutert - über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus gesteuert wird.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze eignen sich daher zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Wechselwirkung zwischen dem VLA-4-Rezeptor und seinen Liganden beruhen oder durch eine Hemmung dieser Wechselwirkung beeinflusst werden können, und insbesondere eignen sie sich für die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die zumindest teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind, und zu deren Vorbeugung, Linderung oder Heilung die Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten verringert werden soll. Sie können somit zum Beispiel bei entzündlichen Erscheinungen unterschiedlichster Ursache als Entzündungshemmer eingesetzt werden. Anwendung finden die Verbindungen der Formel I gemäß der vorliegenden Erfindung beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease (ulcerativen Colitis), des systemischen Lupus erythematosus oder zur Behandlung oder Prophylaxe von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie zum Beispiel der multiplen Sklerose, zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma oder von Allergien, z. B. Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie), weiterhin zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Diabetes, zur

## EP 0 842 944 A2

Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasi-  
rung bei verschiedenen Malignitäten, zur Therapie der Malaria, sowie von weiteren Krankheiten, bei denen eine Blok-  
kierung des Integrins VLA-4 und/oder eine Beeinflussung der Leukozytenaktivität zur Vorbeugung, Linderung oder  
Heilung angebracht erscheint. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können weiterhin für diagnostische  
5 Zwecke, zum Beispiel bei in vitro-Diagnosen, und als Hilfsmittel in biochemischen Untersuchungen eingesetzt werden,  
bei denen eine VLA-4-Blockierung oder eine Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen angestrebt  
wird.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können erfindungsgemäß am Tier,  
bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe verabreicht  
10 werden. Sie können für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen  
verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirk-  
samen Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze neben üblichen  
pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfin-  
dung ist auch die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel  
15 I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, für die oben genannten erfindungsgemäßen Verwendun-  
gen der Verbindungen der Formel I. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90  
Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart-  
und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Verabrei-  
20 chung kann aber auch rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, oder parenteral, zum Beispiel in Form von Injek-  
tions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, oder perkutan, zum Beispiel in Form von Salben oder  
Tinkturen, oder auf anderem Wege, zum Beispiel in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, erfolgen.

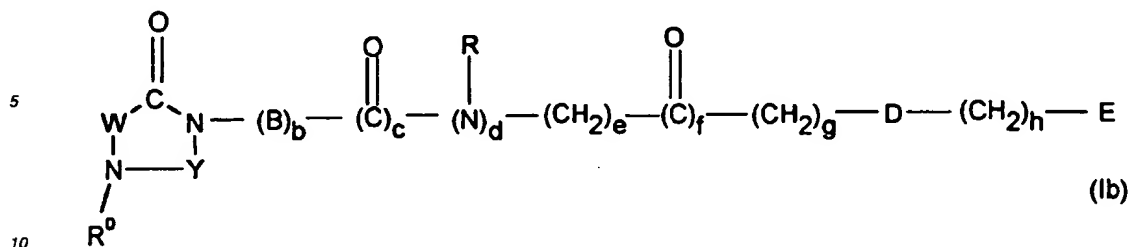
Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter  
Weise, wobei neben der oder den Verbindungen der Formel I und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen phar-  
mazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Table-  
25 tetten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man zum Beispiel Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk,  
Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Bei-  
spiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstel-  
lung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich zum Beispiel  
30 Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikro-  
kapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie zum Beispiel  
Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Farbe-, Geschmacks-  
oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler  
35 oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel  
oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren physio-  
logisch verträgliche Salze enthalten. Ferner können sie neben mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder  
ihren physiologisch verträglichen Salzen noch einen oder mehrere andere therapeutisch oder prophylaktisch wirksame  
Stoffe enthalten, zum Beispiel Stoffe mit entzündungshemmender Wirkung.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten  
anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugs-  
weise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemes-  
sen. Bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis  
10 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum  
45 Beispiel 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten,  
erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische  
Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen  
physiologisch verträgliche Salze pro Dosis.

Bestimmte Verbindungen der Formel I sind im Stand der Technik nicht explizit offenbart und stellen eine Auswahl  
50 aus der von der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 und den ihr entsprechenden Patentanmeldungen umfaßten  
Vielfalt von Verbindungen dar. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch solche neuen Verbindungen per se.  
Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch Verbindungen der Formel Ib per se.

## EP 0 842 944 A2



worin

- 15 W für  $R^1$ -A-C( $R^{13}$ ) oder  $R^1$ -A-CH=C steht;  
 Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;  
 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;  
 20 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-phenyl bedeutet;  
 D für C( $R^2$ )( $R^3$ ), N( $R^3$ ) oder CH=C( $R^3$ ) steht;  
 25 E Tetrazolyl, ( $R^8$ O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>,  $R^9$ NHS(O)<sub>2</sub> oder  $R^{10}$ CO bedeutet;

R und  $R^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

30

- $R^1$  den Rest  $R^{28}$ N( $R^{21}$ )-C(O)- bedeutet;  
 $R^2$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;  
 35  $R^3$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbo-nyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbo-nyl, Pyridyl,  $R^{11}$ NH,  $R^4$ CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;  
 $R^4$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarboxylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarboxylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl,  $R^9$ NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, ( $R^8$ O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann;  
 40  $R^5$  gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6$ CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;  
 50  $R^6$  für  $R^7$ R<sup>6</sup>N,  $R^7$ O oder  $R^7$ S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaa-minosäure- oder einen Dipeptid-Rest, d r im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amid bedeutet, wobei anstelle fr ier funktion ll r Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydr xymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle
- 55

## EP 0 842 944 A2

- Gruppen durch in der Peptidchemie üblich Schutzgruppen geschützt sein können;
- 5  $R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Arylcarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylcarbonyl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder N- $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2-$  reduziert sein kann, bedeutet;
- 10  $R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- $R^9$  Wasserstoff, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylaminocarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Arylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- 15  $R^{10}$  Hydroxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $(C_1-C_{18})$ -alkyl-amino bedeutet;
- $R^{11}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $R^{12}CO$ ,  $R^{12a}CS$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $S(O)_2$ ,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl- $S(O)_2$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2$  oder den Rest  $R^{15}$  bedeutet;
- 20  $R^{12}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, den Rest  $R^{15}$ , den Rest  $R^{15}O$ , Amino, Mono- oder Di- $(C_1-C_{18})$ -alkyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-NH,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH bedeutet;
- 25  $R^{12a}$  Amino, Mono- oder Di- $(C_1-C_{18})$ -alkyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-NH,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH bedeutet;
- 30  $R^{13}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{15}$  für  $R^{16}(C_1-C_6)$ -alkyl oder für  $R^{16}$  steht;
- 35  $R^{16}$  für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- $R^{21}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest Het- oder Het- $(C_1-C_8)$ -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste  $R^{21}$  bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- $R^{26}$  die Bedeutungen von  $R^{21}$  hat oder  $HO-(C_1-C_8)$ -Alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 45  $R^{28}$  für einen der Reste  $R^{21}$ ,  $R^{21}O$ ,  $R^{26}N(R^{26})$ ,  $R^{21}C(O)$ ,  $R^{21}O-C(O)$ ,  $((C_1-C_{18})$ -Alkyl- $O-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl)- $O-C(O)$ ,  $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ ,  $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$  oder  $R^{21}C(O)-N(R^{21})$  steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 50

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

55 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

All obigen Erläuterungen zur Form I I, zum Beispiel hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten für die Verbindungen der Formel Ib entsprechend. Die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend. Besonders





## EP 0 842 944 A2

- 5 verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl-amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- 10 R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 15 R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 20 R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- 25 R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- 30 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- 35 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;
- R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;
- 40 R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- 45 R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- 50 R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;
- 55 R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R<sup>41</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein

**EP 0 842 944 A2**

können und die Reste  $R^{41}$  bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

R<sup>42</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>42</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

R<sup>43</sup> die Bedeutungen von R<sup>41</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können:

R<sup>44</sup> für einen der Reste R<sup>41</sup>-, R<sup>41</sup>O-, R<sup>43</sup>N(R<sup>43</sup>)-, R<sup>41</sup>C(O)-, R<sup>41</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>41</sup>N(R<sup>41</sup>)-C(O)-, R<sup>41</sup>N(R<sup>41</sup>)-C(=N(R<sup>41</sup>))- oder R<sup>41</sup>C(O)-N(R<sup>41</sup>)- steht;

**b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;**

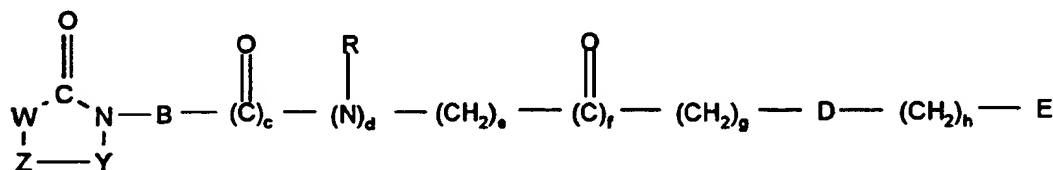
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alle obigen Erläuterungen zur Formel I, zum Beispiel hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten für die Verbindungen der Formel Ic entsprechend. Die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend. Besonders bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel Ic zudem unabhängig voneinander b für 1, c für 1, d für 1, f für 0 und g für 0. e und h stehen besonders bevorzugt unabhängig voneinander für 0 oder 1. Besonders bevorzugt ist es auch, wenn Y für eine Carbonylgruppe steht. R<sup>11</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup>, wobei R<sup>12</sup> hier Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, den Rest R<sup>15</sup> oder den Rest R<sup>15</sup>-O- bedeutet.

Die obigen Erläuterungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Verwendung gelten ebenso auch für die Verbindungen der Formel Ic. Diese Verbindungen sind naturgemäß ebenfalls Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und/oder Antagonisten des VLA-4-Rezeptors und zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel Ic zur Verwendung als Arzneimittel sowie pharmazeutische Präparate, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ic und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Weiterhin sind im Stand der Technik noch keine Verbindungen der Formel I offenbart, in der b für 1 steht und B für einen substituierten Alkylrest steht. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch solche Verbindungen der Formel Id per se.



(Id)

worin

W für  $R^1-A-C(R^{13})$  oder  $R^1-A-CH=C$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht:

Z für  $N(R^0)$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring s, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert s in kann, bedeutet:

**B** einen zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-Rest bedeutet, der durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-

## EP 0 842 944 A2

- $C_8$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_{10})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{10})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl substituiert ist;
- 5 D für  $C(R^2)(R^3)$ ,  $N(R^3)$  oder  $CH=C(R^3)$  steht;
- E Tetrazolyl,  $(R^8O)_2P(O)$ ,  $HOS(O)_2$ ,  $R^9NHS(O)_2$  oder  $R^{10}CO$  bedeutet;
- R Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- 10  $R^0$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,
- 15 CHO,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl-CO,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-CO,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-CO,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl-CO,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-CO,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl-CO,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-CO,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_6-C_{12})$ -Bicycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl-S(O) $_n$ ,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-S(O) $_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-S(O) $_n$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-S(O) $_n$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O) $_n$  oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-S(O) $_n$  steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- 20  $R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl})$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl})$ - $(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest Het-, Het- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder einen der Reste  $R^{21}O$ -,  $R^{22}O\text{-NH-}$ ,  $R^{21}O\text{-N(R}^{23})$ -,  $R^{24}NH$ -,  $R^{25}N(R^{25})$ -,  $HO-((C_1-C_8)\text{-Alkyl})\text{-N(R}^{26})$ -,  $R^{27}C(O)\text{-NH-}$ ,  $R^{21}C(O)\text{-N(R}^{23})$ -,  $R^{21}C(O)$ -,  $R^{21}O\text{-C(O)-}$ ,  $R^{28}N(R^{21})\text{-C(O)-}$ ,  $R^{21}O\text{-N=}$ ,  $O=$  und  $S=$  bedeutet;
- 30  $R^2$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^3$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkylcarbonyl, Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CON(CH_3)R^4$ ,  $CONHR^4$ ,  $CSNHR^4$ ,  $COOR^{15}$ ,  $CON(CH_3)R^{15}$  oder  $CONHR^{15}$  bedeutet;
- 35  $R^4$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})\text{-alkyl})$ -aminocarbonyl, Amino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(C_1-C_3)$ -alkyl-phenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_1-C_3)$ -alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonyl-amino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $HOS(O)_2$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl,  $(R^8O)_2P(O)$ - $(C_1-C_3)$ -alkyl, Tetrazolyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann;
- 40  $R^5$  gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6CO$ - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 50  $R^6$  für  $R^7R^8N$ ,  $R^7O$  oder  $R^7S$  steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})\text{-Aryl})$ - $(C_1-C_8)$ -alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2$ - reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 55  $R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Arylcarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylcarbonyl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_{18})$ -alkyloxycarbonyl,

## EP 0 842 944 A2

wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylrest ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;

R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;

R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;

R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;

R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;

R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;

R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;

Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

## EP 0 842 944 A2

c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;  
 e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;  
 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-  
 träglichen Salze.

5

Alle obigen Erläuterungen zur Formel I, zum Beispiel hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten auch für die Verbindungen der Formel Id entsprechend. Auch die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend. Besonders bevorzugt stehen in den Verbindungen der Formel Id zudem unabhängig voneinander c für 1, d für 1, f für 0 und g für 0. e und h stehen besonders bevorzugt unabhängig voneinander für 0 oder 1. Besonders bevorzugt ist es auch, wenn Y für eine Carbonylgruppe steht. Hinsichtlich der Gruppe B gilt für die Verbindungen der Formel Id zudem folgendes.

10

Der für die Gruppe B stehende (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest ist in den Verbindungen der Formel Id bevorzugt ein (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, besonders bevorzugt ein Methylenrest oder ein Ethylenrest (= 1,2-Ethylen), ganz besonders bevorzugt ein Methylenrest. Der Substituent an der Gruppe B kann zum einen einen Cyclus enthalten, wenn es sich um einen Substituenten aus der Reihe (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) handelt, und kann zum anderen acyclisch sein, wenn es sich um einen Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl und (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl handelt. Die acyclischen Substituenten können 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatome oder im Falle des gesättigten Alkylrests auch 1 Kohlenstoffatom enthalten. Im Falle der Alkenylreste und Alkynylreste kann sich die Doppelbindung oder Dreifachbindung in einer beliebigen Position befinden und im Falle der Doppelbindung cis-Konfiguration oder trans-Konfiguration aufweisen. Wie oben erläutert, können diese Alkylreste, Alkenylreste und Alkynylreste geradkettig oder verzweigt sein.

20

Als Beispiele für Substituenten, die der für B stehende (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest tragen kann, seien genannt Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl, Neopentyl, Neohexyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 6-Hexinyl, Phenyl, Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 4-Biphenylmethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, 3-Cyclooctylpropyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 4-Pyridylmethyl, 2-(4-Pyridyl)ethyl, 2-Furylmethyl, 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl oder 2-(3-Indolyl)ethyl. Bevorzugt ist der Substituent, den der für B stehenden (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest trägt, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest.

30

Bevorzugte Verbindungend der Formel Id sind solche, worin gleichzeitig

W

für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;

35

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R<sup>0</sup>) steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

40

B einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest bedeutet, der durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist;

45

D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;

E Tetrazolyl oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;

R Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl bedeutet;

R<sup>0</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-

55

## EP 0 842 944 A2

$S(O)_n$ ,  $(C_6-C_{12})$ -Tricycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl- $S(O)_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $S(O)_n$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl- $S(O)_n$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $S(O)_n$  oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl- $S(O)_n$  steht, wobei n für 1 oder 2 steht;

5  $R^1$  für einen der Reste  $R^{21}O-$ ,  $R^{24}NH-$ ,  $R^{25}N(R^{25})-$ ,  $HO-((C_1-C_8)-Alkyl)-N(R^{26})-$ ,  $R^{21}O-C(O)-$  und  $R^{28}N(R^{21})-C(O)-$  steht;

$R^2$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl bedeutet;

$R^3$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynylcarbonyl, Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $CON(CH_3)R^4$ ,  $CONHR^4$ ,  $CON(CH_3)R^{15}$  oder  $CONHR^{15}$  bedeutet;

10  $R^4$   $(C_1-C_{10})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Tetrazolyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl, Trifluormethyl und  $R^5$  substituiert sein kann;

15  $R^5$  gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, oder einen Rest  $R^6CO-$  bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterocyclus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

$R^6$  für einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

25  $R^{10}$  Hydroxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;

$R^{11}$  für  $R^{12}CO$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $S(O)_2$  oder  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl- $S(O)_2$  steht;

30  $R^{12}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, den Rest  $R^{15}$  oder den Rest  $R^{15}O-$  bedeutet;

$R^{13}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet;

$R^{15}$  für  $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für  $R^{16}$  steht;

35  $R^{16}$  für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

c und d für 1 stehen und f für 0 steht;

40 e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und g für 0 steht;

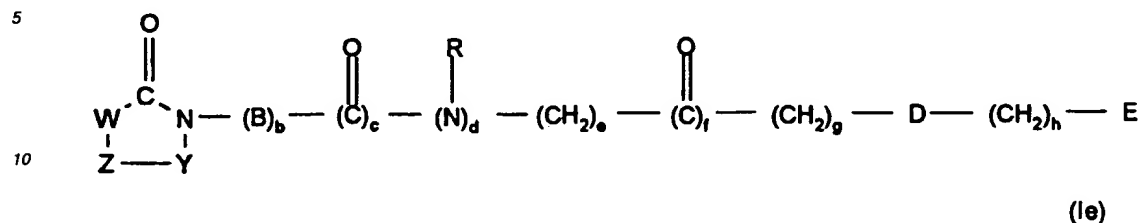
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel Id sind zum einen solche, worin der Rest, durch den die Gruppe  
45 B substituiert ist, ein  $(C_1-C_8)$ -Alkylrest ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze. Zum anderen sind besonders bevorzugte Verbindungen der Formel Id solche, worin der Rest  $R^1$  für  $R^{28}N(R^{21})-C(O)-$  steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Die obigen Erläuterungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Verwendung gelten ebenso  
50 auch für die Verbindungen der Formel Id. Diese Verbindungen sind naturgemäß ebenfalls Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und/oder Antagonisten des VLA-4-Rezeptors sind und zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen.  
55 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel Id zur Verwendung als Arzneimittel sowie pharmazeutische Präparate, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel Id und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten, wobei auch für diese pharmazeutischen Präparate wiederum die obigen Erläuterungen gelten.

## EP 0 842 944 A2

Im Stand der Technik sind keine Verbindungen der Formel I offenbart, in der R<sup>0</sup> für einen Sulfonylrest oder Sulfinylrest steht, oder in der R<sup>0</sup> für einen Acylrest steht, der einen Heteroarylrest enthält. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit weiterhin auch Verbindungen der Formel Ie per se,



15 in der

- W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) oder R<sup>1</sup>-A-CH=C steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- Z für N(R<sup>0</sup>), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
- 20 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- 25 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-phenyl bedeutet;
- D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;
- R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- 30 R<sup>0</sup> für gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>n</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)<sub>n</sub> oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub> steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- 40 R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes R<sup>21</sup>-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl), im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R<sup>21</sup>-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl))-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>22</sup>O-NH-, R<sup>21</sup>O-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>27</sup>C(O)-NH-, R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>O-N=, O= und S= bedeutet;
- 45 R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- 50 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapt, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und der Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- 55

## EP 0 842 944 A2

- R<sup>5</sup>** gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R<sup>6</sup>** für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R<sup>7</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkoxy, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- R<sup>8</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R<sup>9</sup>** Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>10</sup>** Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;
- R<sup>11</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>12</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- R<sup>12a</sup>** Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- R<sup>13</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>15</sup>** für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;
- R<sup>16</sup>** für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R<sup>21</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>22</sup>** (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>23</sup>** (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;



## EP 0 842 944 A2

- stituiert sein können;
- 4  $R^{24}$   $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest Het- oder Het- $(C_1-C_8)$ -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 5  $R^{25}$  die Bedeutungen von  $R^{23}$  hat, wobei die Reste  $R^{25}$  gleich oder verschieden sein können;
- $R^{26}$  die Bedeutungen von  $R^{21}$  hat oder  $HO-((C_1-C_8)-Alkyl)$  bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- $R^{27}$  Wasserstoff,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, den Rest Het- oder Het- $(C_1-C_8)$ -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 10  $R^{28}$  für einen der Reste  $R^{21}$ -,  $R^{21}O$ -,  $R^{26}N(R^{26})$ -,  $R^{21}C(O)$ -,  $R^{21}O-C(O)$ -,  $((C_1-C_{18})-Alkyl-O-C(O)-((C_1-C_6)-alkyl)-O-C(O)$ -,  $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -,  $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - oder  $R^{21}C(O)-N(R^{21})$ - steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält
- 15 und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

- 20 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alle obigen Erläuterungen zur Formel I, zum Beispiel hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten auch für die Verbindungen der Formel Ie entsprechend. Auch die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend.

- 25 Die obigen Erläuterungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Verwendung gelten ebenso auch für die Verbindungen der Formel Ie. Diese Verbindungen sind naturgemäß ebenfalls Inhibitoren der Leukozyten-adhäsion und/oder Antagonisten des VLA-4-Rezeptors sind und zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die
- 30 auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel Ie zur Verwendung als Arzneimittel sowie pharmazeutische Präparate, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ie und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten, wobei auch für diese pharmazeutischen Präparate wiederum die obigen Erläuterungen gelten.

- 35 Beispiele

- Die Produkte wurden über Massenspektren (MS) und/oder NMR-Spektren identifiziert. Verbindungen, die durch Chromatographie unter Verwendung eines Laufmittels gereinigt wurden, das beispielsweise Essigsäure oder Trifluor-essigsäure enthielt, und anschließend gefriergetrocknet wurden, enthielten zum Teil je nach Durchführung der Gefrier-trocknung noch die aus dem Laufmittel stammende Säure, sind also teilweise oder vollständig in Form eines Salzes der verwendeten Säure, zum Beispiel in Form des Essigsäuresalzes oder Trifluoressigsäuresalzes, angefallen.

Es bedeuten:

- 45 DMF N,N-Dimethylformamid  
THF Tetrahydrofuran  
DCC N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid  
HOBt 1-Hydroxybenzotriazol

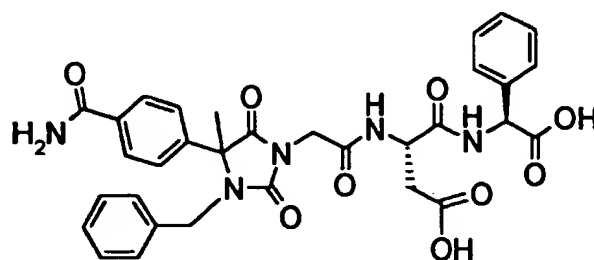
50

55

## EP 0 842 944 A2

## Beispiel 1

((R,S)-4-(4-(Aminocarbonyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



## 1a) (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin

20 g (138 mmol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammoniumcarbonat (1,21 mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mmol) wurden in 600 ml einer Mischung aus 50 % Ethanol und 50 % Wasser gelöst. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei 55 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 22,33 g (75 %). FAB-MS: 216,1 (M + H)<sup>+</sup>

## 1b) ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

1,068 g Natrium (46,47 mmol) wurden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wurde mit 10 g (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin (46,47 mmol) versetzt und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gab 7,75 g (46,68 mmol) Kaliumiodid zu und tropfte innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäuremethylester (51,3 mmol) in 5 ml Methanol zu. Es wurde 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester (9/1) chromatographiert. Ausbeute: 8,81 g (66 %). FAB-MS: 288 (M + H)<sup>+</sup>

## 1c) ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

5 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (17,4 mmol) wurden unter Argon in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst. Im Argon-Gegenstrom wurden 920 mg einer Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (19,14 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend setzte man eine Lösung von 3,27 g Benzylbromid (19,14 mmol) in 10 ml wasserfreiem DMF zu. Es wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde konzentriert. Zur Reinigung wurde die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester (9,75/0,25) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz wurden eingeeengt. Ausbeute: 4,28 g (72 %). FAB-MS: 378 (M + H)<sup>+</sup>

## 1d) ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure

2,77 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (7,34 mmol) wurden in 50 ml konz. HCl 5 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid, dann Methylenchlorid/Essigester (9,9/0,2), dann mit Methylenchlorid/Essigester (9/1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 460 mg eines Gemisches aus ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure und ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester, das mit 120 ml eines Triethylamin/Wasser/Dioxan-Gemisches (1/1/1) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit verdünnter Essigsäure gefriertrocknet. Ausbeute: 407 mg (16,8 %). ESI-MS: 382,1 (M + H)<sup>+</sup>

## EP 0 842 944 A2

1e) ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester

Zu einer Lösung von 200 mg ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure (0,52 mmol), 215,8 mg H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Phg-OBu<sup>t</sup>-Hydrochlorid (0,52 mmol) und 71 mg HOBt (0,52 mmol) in 5 ml DMF gab man bei 0 °C 114 mg DCC (0,52 mmol). Man ließ eine Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend ließ man den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen, saugte den Niederschlag ab und engte das Filtrat ein. Zur Reinigung wurde die Substanz über Kieselgel mit

Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (9/1/0,1/0,1) chromatographiert.  
Ausbeute: 90 mg (23,3 %).  
ESI-MS: 742,4 (M + H)<sup>+</sup>

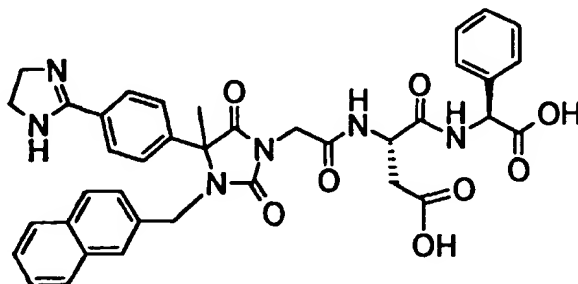
1f) ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

90 mg ((R,S)-4-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester (0,12 mmol) wurden in einer Mischung aus 2,25 ml Trifluoressigsäure und 0,25 ml Wasser gelöst. Man ließ eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engte im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wurde die Substanz über Kieselgel mit

Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (7/3/0,3/0,3) und anschließend mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5/1,5/0,15/0,15) chromatographiert.  
Der erhaltene Rückstand wurde gefriergetrocknet. Ausbeute: 17 mg eines farblosen Feststoffes (22,5 %).  
FAB-MS: 630,2 (M + H)<sup>+</sup>

## Beispiel 2

((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



2a) ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Suspension von 4 g (9,37 mmol) ((R,S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (hergestellt durch Umsetzung von ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester mit 2-Brommethyl-naphthalin analog Beispiel 1c) in 40 ml absolutem Ethanol wurde auf 0 °C gekühlt. In die Suspension wurde trockenes HCl-Gas eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10 °C gehalten wurde, bis im IR-Spektrum die Nitrilbande nicht mehr vorlag. Die ethanolische Lösung wurde bis zur Trübung mit Diethylether versetzt und über Nacht bei 4 °C stehen lassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 4,2 g (88 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

## EP 0 842 944 A2

2b) ((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid

Man gab zu einer Suspension von 2,2 g (4,3 mmol) an ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 20 ml Isopropanol 4,75 ml Ethylendiamin und ließ das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrieben. Der Diethylether wurde abdekantiert, der Rückstand im Vakuum getrocknet und anschließend mit 6 N Salzsäure 2 h am Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 1,5 g (71 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

2c) ((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butyl-ester-hydrochlorid

Eine Lösung von 493 mg (1 mmol) ((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid in 10 ml absolutem DMF wurde mit 135 mg (1 mmol) HOBt und anschließend bei 0 °C mit 220 mg (1 mmol) DCC versetzt. Nach 60 minütigem Rühren bei 0 °C und 60 minütigem bei Raumtemperatur gab man 414 mg (1 mmol) H-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Phg-(O<sup>t</sup>Bu) x HCl und anschließend 0,1 ml N-Ethylmorpholin zu und ließ das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9/1/0,1/0,1) über Kieselgel chromatographiert. Nach Einengen der Produktfraktionen erhielt man 430 mg (50 %) der Titelverbindung.

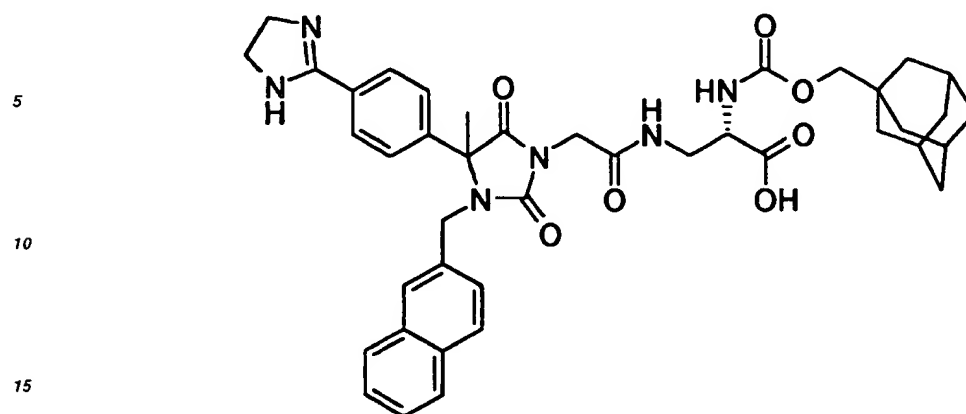
2d) ((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

430 mg (0,5 mmol) an ((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butyl-ester-hydrochlorid wurden mit 5 ml 90 %-iger Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand mit Wasser/Butanol/Essigsäure (43/4,3/3,5) über Sephadex LH20 chromatographiert. Nach Gefriertrocknen der Produktfraktionen erhielt man 92 mg (26 %) der Titelverbindung. ES(+)-MS: 705,2 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 3

(S)-3-(((R,S)-4-(4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-2-(1-adamantylmethyloxycarbonylamino)-propionsäure

## EP 0 842 944 A2



## 3a) (S)-3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

10 g (42 mmol) (S)-3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure wurden in einem Gemisch aus 100 ml Dioxan, 100 ml Isobutylen und 8 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  3 Tage bei 20 atm  $\text{N}_2$ -Druck im Autoklaven geschüttelt. Überschüssiges Isobutylen wurde abgeblasen und zur verbleibenden Lösung wurden 150 ml Diethylether und 150 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde 2 x mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 x 100 ml Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 9,58 g (78 %) der Titelverbindung als blaßgelbes Öl.

## 3b) (S)-2-Amino-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid

Man gab zu einer Lösung von 10 g (34 mmol) an (S)-3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester in 600 ml THF/Wasser (2/1) bei 0 °C 8,9 g (40,8 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat und anschließend portionsweise 1 N NaOH, so daß der pH-Wert der Lösung zwischen 9 und 10 lag (Verbrauch an 1 N NaOH: 32 ml). Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur gab man 1 l Wasser zu und extrahierte dreimal mit Diethylether. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol (20/1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 13,19 g (98 %) an (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester. 13,1 g des (S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylesters wurden in Methanol/HCl über 10 % Pd/C hydriert. Nach 1,5 h wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 9,77 g (99 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

## 3c) (S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 10,9 g (65,4 mmol) (1-Hydroxymethyl)-adamantan und 10,6 g (65,4 mmol) Carbonyldiimidazol in 60 ml THF wurde 1,5 h bei 50 °C gerührt. Man gab 9,7 g (32,7 mmol) (S)-2-Amino-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid in 25 ml THF und 5,6 ml (32,7 mmol) Diisopropyl-ethylamin zu, rührte 4 h bei 60 °C und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Heptan/Essigester (7/3) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 8,7 g (59 %) der Titelverbindung als farbloses Öl.

## 3d) (S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-amino-propionsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 8,7 g (19,22 mmol) (S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester in 180 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1) wurde nach 1 min in 1,5 l eiskalte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegeben, das Gemisch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die Dichlormethan-Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 6,35 g (94 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

## EP 0 842 944 A2

3e) (S)-3-(((R,S)-4-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-(1-adamantylmethyloxycarbonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 2 unter Verwendung von (S)-2-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-amino-propionsäure-tert-butylester an Stelle von H-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Phg-(O<sup>t</sup>Bu) x HCl. Nach Spaltung des tert-Butylesters mit 90 %-iger Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9/1/0,1/0,1) gereinigt. ES(+)-MS: 735,3 (M+H)<sup>+</sup>

Die Verbindungen der Beispiele 5 bis 17 wurden durch Festphasensynthese nach der in Beispiel 4 angegebenen allgemeinen Vorschrift hergestellt.

## Beispiel 4

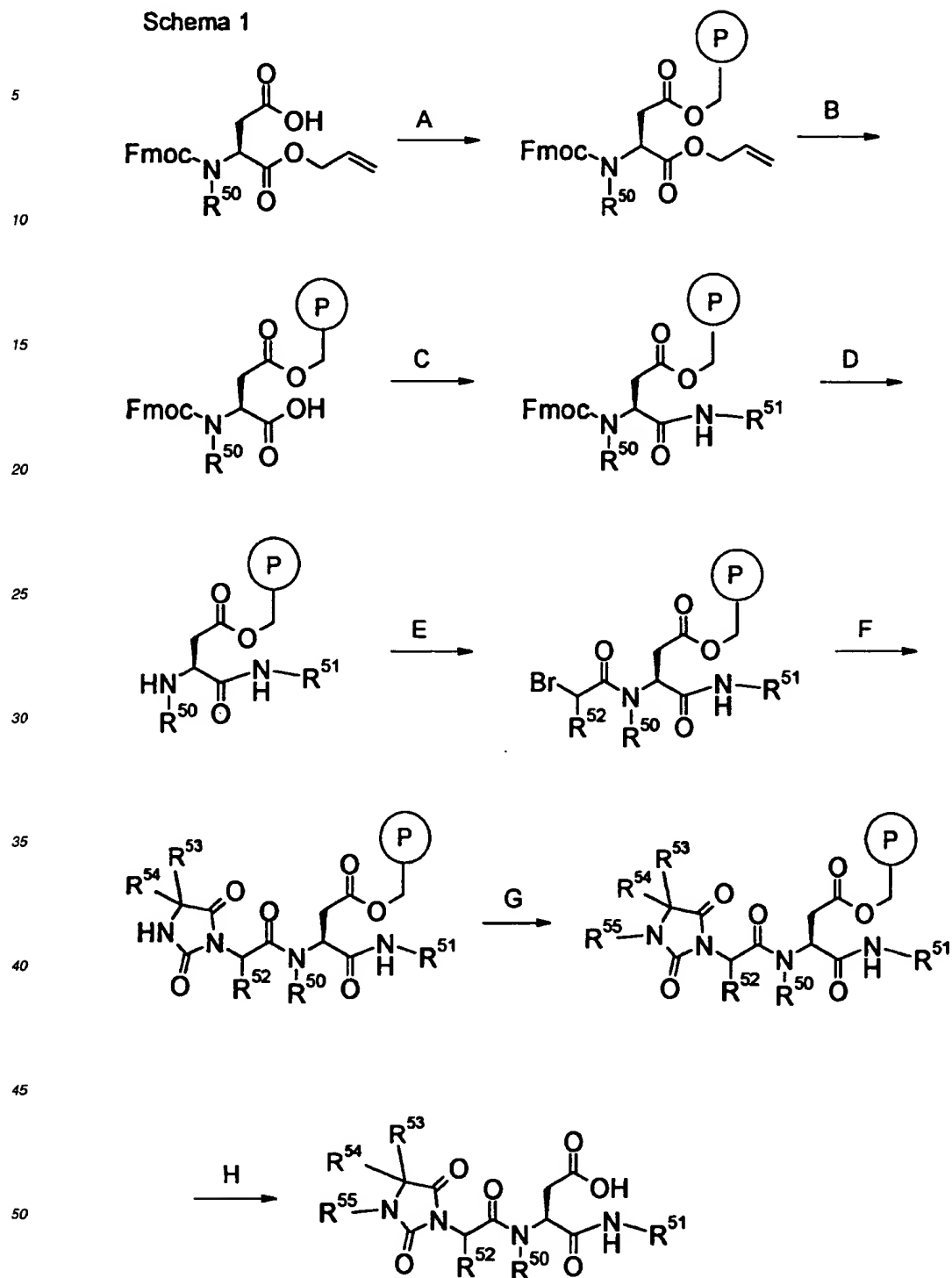
## Festphasensynthese (Allgemeine Vorschrift)

## Allgemeines

Die Synthesen am polymeren Träger wurden nach der Synthesesequenz durchgeführt, die im Schema 1 dargestellt ist. Die Reste R<sup>50</sup> bis R<sup>55</sup> im Schema 1 haben die Bedeutung der Reste, die sich in der Formel I in der betreffenden Position im Molekül befinden, oder sie können funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen enthalten. R<sup>50</sup> entspricht dem Rest R. R<sup>51</sup> entspricht den Resten R<sup>4</sup> und R<sup>15</sup>, wobei in diesen Resten vorhandene funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen können (der Rest -NHR<sup>51</sup> kann also beispielsweise für den Rest einer Aminosäure stehen, der formal durch Entfernen eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe erhalten wird). R<sup>52</sup> entspricht zusammen mit der CH-Gruppe, an die dieser Rest gebunden ist, der Gruppe B (R<sup>52</sup> entspricht also einem Substituenten an einer für B stehenden Methylengruppe). R<sup>53</sup> entspricht R<sup>13</sup>. R<sup>54</sup> entspricht der Gruppe R<sup>1</sup>-A, wobei darin vorhandene funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen können. R<sup>55</sup> entspricht der Gruppe R<sup>0</sup>.

## EP 0 842 944 A2

Schema 1



Die Synthese von Zwischenstufen in größerem Maßstab wurde in speziellen Reaktionsgefäßen mit eingelassenen Fritten am Boden des Reaktionsgefäßes durchgeführt, die Synthesen der Verbindungen der Formel I wurde in Spritzen oder Reaktionsblöcken durchgeführt (Act 496, MultiSynTech). Die Synthesen am Harz wurden durch on bead-Analytik

**EP 0 842 944 A2**

(FT-IR mit ATR-Einheit und MAS-NMR) und Abspaltung einer analytischen Probe vom Harz (HPLC, MS, NMR) verfolgt.

Darstellung des Asparaginsäurebausteines FmocAsp(OH)OAllyl

- 5 FmocAsp(OtBu)OAllyl (40 g, 88,7 mmol) wurde mit 25 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet. Man erhielt FmocAsp(OH)OAllyl als gelbes Öl (33,9 g, 97 %). ES(+)-MS: 395,2 (M+H)<sup>+</sup>

Anknüpfung an den polymeren Träger (Schritt A in Schema 1)

- 10 40 g Wang-Polystyrolharz (1,1 mmol/g; Bachem) wurden 5 min mit 20 ml DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe einer Lösung von 26,0 g (1,5 Äquivalente) FmocAsp(OH)OAllyl und 34,3 g (1,5 Äquivalente) 1-Benzotriazolyl-oxyl-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) und 9,3 ml (1,5 Äquivalente) Diisopropyl-ethylamin in 120 ml DMF wurde das Gemisch 10 h bei 40 °C geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung  
15 abgesaugt und das Harz mit DMF gewaschen (5 x 20 ml). Nach Zugabe einer Lösung von Acetanhydrid (10 ml) und Diisopropyl-ethylamin (9,3 ml, 1,5 Äquivalente) in 40 ml DMF wurde das Gemisch erneut für 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösung wurde abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit 40 ml DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wurde anschließend im Vakuum getrocknet. Die Bestimmung der Beladung nach der Fmoc-Methode ergab eine Beladung von 0,6 mmol/g.

- 20 Abspaltung der Allylgruppe am polymeren Träger (Schritt B)

- Das Harz wurde unter Argon 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und N-Methylpyrrolidin (10 Äquivalente) wurde das Gemisch unter Argon 6 h bei 40 °C geschüttelt.  
25 Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Methanol, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

Kupplung mit Aminverbindungen am polymeren Träger (Schritt C)

- 30 Das beladene Harz mit freier Carboxylfunktion wurde 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe einer Lösung von HOBt (1,2 Äquivalente), TOTU (1,2 Äquivalente) und Diisopropyl-ethylamin (1,2 Äquivalente) in DMF wurde das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Aminverbindung (1,2 Äquivalente) wurde gelöst in DMF zugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung geschüttelt (HPLC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal  
35 mit DMF, Methanol, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (Schritt D)

- Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Harz 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach  
40 Zugabe einer Lösung von DMF/Piperidin (1/1) wurde 20 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösung wurde abgesaugt und der Vorgang wiederholt. Die Abspaltung einer analytischen Probe ergab vollständige Umsetzung nach HPLC/MS Untersuchung. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Harz dreimal mit Dichlormethan gewaschen und direkt in die Kupplung eingesetzt.

- 45 Kupplung mit  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren (Schritt E)

- Das Harz wurde 5 min mit Dichlormethan bei Raumtemperatur vorgequollen. Die  $\alpha$ -Halogen-carbonsäurehalogenide (1,5 Äquivalente) wurden gelöst in Dichlormethan zugegeben. Nach Zugabe einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin und von Diisopropyl-ethylamin (1 Äquivalent) wurde das Gemisch für 8 h bei Raumtemperatur  
50 geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend sofort weiter umgesetzt.

- Anstatt unter Verwendung der Säurehalogenide kann die Kupplung auch mit den Säuren mit Hilfe von Diisopropylcarbodiimid (DIC) durchgeführt werden. Dazu werden aus  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren (5 Äquivalente) durch 30-minütige Reaktion mit DIC (2,4 Äquivalente) in Dichlormethan die symmetrischen Anhydride gebildet. Nach dieser Zeit werden  
55 2 Äquivalente Diisopropyl-ethylamin zugegeben. Das Gemisch wird zu dem Harz gegeben und 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend sofort weiter umgesetzt.



## EP 0 842 944 A2

Kupplung der  $\alpha$ -Halogenacylverbindungen mit Hydantoinen (Schritt F)

Die 4,4-disubstituierten Hydantoin (2 Äquivalente) wurden in DMF mit Diazabicycloundecen (DBU) (2 Äquivalente) bei Raumtemperatur aktiviert. Die aktivierte Lösung wurde nach 15 min zu dem in DMF für 5 min vorgequollenen Harz gegeben. Das Gemisch wurde 8 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Methanol, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

## N-Alkylierung des Hydantoin am polymeren Träger (Schritt G)

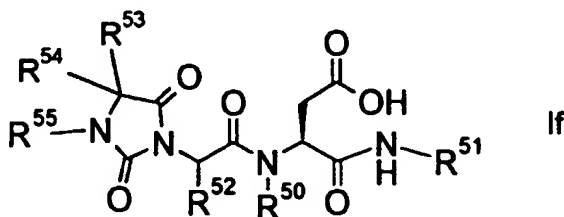
Das Harz wurde 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe von N"-tert-Butyl-N,N',N',N'',N"-hexamethylphosphorimidäuretriamid (Phosphazenen-Base P1-t-Bu) (3 Äquivalente) wurde 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe des Alkylierungsmittels (Bromid oder Iodid) wurde 4 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

Anstatt unter Verwendung von Phosphazenen kann die Alkylierung auch mit Caesiumcarbonat durchgeführt werden. Dazu wird das Harz 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe von Caesiumcarbonat (3 Äquivalente) wird 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe des Alkylierungsmittels (Bromid oder Iodid) wird 6 h bei 50 °C geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung abgesaugt und das Harz nacheinander jeweils dreimal mit DMF, Methanol/Wasser/DMF(1,5/1,5/7), DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

## Abspaltung vom Harz (Schritt H)

Zur Abspaltung der Verbindung vom Harz wurde ein Gemisch von Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1/1) zum Harz zugegeben. Die Suspension wurde 1 h geschüttelt. Das Harz wurde abfiltriert. Die verbleibende Lösung wurde im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt (Dichlormethan und Essigester).

Nach der im Beispiel 4 beschriebenen allgemeinen Methode wurden die Verbindungen der Beispiele 5 bis 17 hergestellt, die in der Formel If angegebene Struktur aufweisen. Die Bedeutungen der Reste in den einzelnen Verbindungen sind in der Tabelle 1 angegeben.



In der Tabelle 1 bedeuten:

Bn	= Benzyl	2-Py	= 2-Pyridylmethyl
3-Py	= 3-Pyridylmethyl	4-Py	= 4-Pyridylmethyl
H	= Wasserstoff	Me	= Methyl
Et	= Ethyl	nBu	= n-Butyl
iBu	= Isobutyl		

Phg steht für den L-Phenylglycyl-Rest, also den Rest der Aminosäure L-Phenylglycin, der für den Rest -NH-R<sup>51</sup> in der Formel If steht und der formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Phenylglycins erhalten wird.

## EP 0 842 944 A2

Phg =

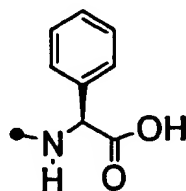


Tabelle 1

Beispiel	R <sup>50</sup>	-NH-R <sup>51</sup>	R <sup>52</sup>	R <sup>53</sup>	R <sup>54</sup>	R <sup>55</sup>	ES-(+)-MS
5	H	Phg	H	Me	Me	Bn	525,5
6	H	Phg	nBu	Me	Me	Bn	581,6
7	H	Phg	nBu	Me	Me	2-Py	582,6
8	H	Phg	nBu	Me	Me	3-Py	582,6
9	H	Phg	nBu	Me	Me	4-Py	582,6
10	H	Phg	iBu	Me	Me	Bn	581,6
11	H	Phg	iBu	Me	Me	2-Py	582,6
12	H	Phg	iBu	Me	Me	3-Py	582,6
13	H	Phg	iBu	Me	Me	4-Py	582,6
14	H	Phg	H	Me	Me	2-Py	526,5
15	H	Phg	H	Me	Me	3-Py	526,5
16	H	Phg	H	Me	Me	4-Py	526,5
17	H	Phg	Et	Me	Me	Bn	553,6

## Untersuchung der biologischen Aktivität

Als Testmethode für die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I auf die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 wird ein Assay verwendet, der für diese Interaktion spezifisch ist. Die zellulären Bindungspartner, d. h. die VLA-4-Integrine, werden in ihrer natürlichen Form als Oberflächenmoleküle auf humanen U937-Zellen (ATCC CRL 1593), die zur Gruppe der Leukozyten gehören, angeboten. Als spezifische Bindungspartner werden gentechnisch hergestellte rekombinante lösliche Fusionsproteine, bestehend aus der extrazytoplasmatischen Domäne von humanen VCAM-1 und der konstanten Region eines humanen Immunglobulins der Subklasse IgG1, verwendet.

## Testmethode

## Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen (ATCC CRL 1593) an hVCAM-1(1-3)-IgG

## 1. Herstellung von humanem VCAM-1(1-3)-IgG und humanem CD4-IgG

Eingesetzt wurde ein genetisches Konstrukt zur Expression der extrazellulären Domäne des humanen VCAM-1, verbunden mit der genetischen Sequenz der schweren Kette des humanen Immunglobulins IgG1 (Hinge, CH2 und CH3 Regionen), von Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA. Das lösliche Fusionsprotein hVCAM-1(1-3)-IgG enthielt die drei aminoterminalen extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen des humanen VCAM-1 (Damle und Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403). CD4-IgG (Zettlmeissl et al., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347) diente als Fusionsprotein für negative Kontrollen. Die rekombinanten Proteine wurden als lösliche Proteine nach DEAE/Dextran-vermittelter DNA-Transfektion in COS-Zellen (ATCC CRL1651) gemäß Standardprozeduren exprimiert (Ausubel et al., Current protocols in molecular biology, John Wiley & Sons,

## EP 0 842 944 A2

Inc., 1994).

## 2. Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen an hVCAM-1(1-3)-IgG

5 2.1 96 w II-Mikrotitertestplatten (Nunc Maxisorb) wurden mit 100 µl/well einer Ziege-anti-human-IgG-Antikörperlösung (10 µg/ml in 50 mM Tris, pH 9,5) 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen der Antikörperlösung wurde einmal mit PBS gewaschen.

10 2.2 150 µl/well eines Blockierungspuffers (1% BSA in PBS) wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Nach Entfernen des Blockierungspuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

15 2.3 100 µl pro well eines Zellkulturüberstandes von transfektierten COS-Zellen wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Die COS-Zellen waren mit einem Plasmid transfiziert, welches für die drei N-terminalen Immunglobulin-ähnlichen Domänen des VCAM-1, gekoppelt an den Fc-Teil von humanem IgG<sub>1</sub> (hVCAM-1(1-3)-IgG), codiert. Der Gehalt an hVCAM-1(1-3)-IgG betrug ca. 0,5 - 1 µg/ml. Nach Entfernen des Kulturüberstandes wurde einmal mit PBS gewaschen.

20 2.4 Die Platten wurden mit 100 µl/well Fc-Rezeptor-Blockpuffer (1 mg/ml γ-Globulin, 100 mM NaCl, 100 µM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM MnCl<sub>2</sub>, 100 µM CaCl<sub>2</sub>, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen des Fc-Rezeptor-Blockpuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

25 2.5 20 µl Bindungspuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM MnCl<sub>2</sub>, 100 µM CaCl<sub>2</sub>, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) wurden vorgelegt, die zu testenden Substanzen in 10 µl Bindungspuffer zugegeben und für 20 Minuten inkubiert. Als Kontrollen dienten Antikörper gegen VCAM-1 (BBT, Nr. BBA6) und gegen VLA-4 (Immunotech, Nr. 0764).

2.6 U937-Zellen wurden 20 Minuten in Fc-Rezeptor-Blockpuffer inkubiert und anschließend in einer Konzentration von  $1 \times 10^6$ /ml und in einer Menge von 100 µl pro well zupipettiert (Endvolumen 125 µl/well).

30 2.7 Die Platten wurden in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM MnCl<sub>2</sub>, 100 µM CaCl<sub>2</sub> in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht und ausgeschlagen. Der Vorgang wurde wiederholt.

35 2.8 Anschließend wurden 50 µl/well einer Färbelösung (16,7 µg/ml Hoechst Farbstoff 33258, 4 % Formaldehyd, 0,5 % Triton-X-100 in PBS) 15 Minuten auf den Platten inkubiert.

40 2.9 Die Platten wurden ausgeschlagen, in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM MnCl<sub>2</sub>, 100 µM CaCl<sub>2</sub> in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht. Der Vorgang wurde wiederholt. Anschließend wurde mit der Flüssigkeit in einem Cytofluorimeter (Millipore) gemessen (Sensitivität: 5, Filter: Anregungswellenlänge: 360 nm, Emissionswellenlänge: 460 nm).

Die Intensität des von den angefärbten U937-Zellen emittierten Lichts ist ein Maß für die Zahl der an der Platte verbliebenen, an das hVCAM-1(1-3)-IgG adhärennten U937-Zellen und somit ein Maß für die Fähigkeit der zugesetzten Testsubstanz, diese Adhäsion zu hemmen. Aus der Hemmung der Adhäsion bei verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz wurde die Konzentration IC<sub>50</sub> berechnet, die zu einer Hemmung der Adhäsion um 50 % führt.

45 Es wurden die folgenden Testergebnisse erhalten:

50

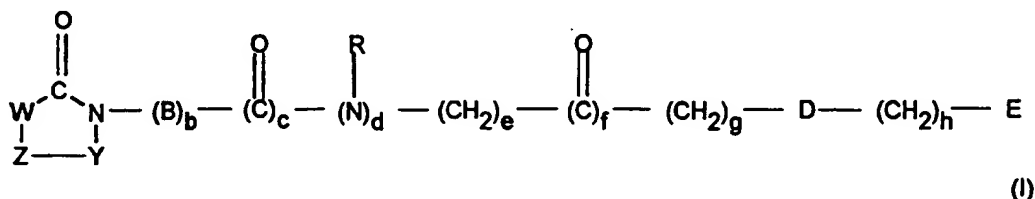
Beispiel	U937/VCAM-1 Zelladhäsionstest IC <sub>50</sub> (µM)
1	7,5
2	14,5
3	40

55

## EP 0 842 944 A2

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I,



15 worin

W für  $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)}$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für  $\text{N(R}^0\text{)}$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

20 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_3\text{-C}_{12})\text{-cycloalkyl}$ , Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-phenyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-phenyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , Phenylen- $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$  oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

25 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$ , Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkylen-phenyl}$  bedeutet, wobei der zweiwertige  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-Rest}$  unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-Alkenyl}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$  substituiert sein kann;

30 D für  $\text{C(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ,  $\text{N(R}^3\text{)}$  oder  $\text{CH=C(R}^3\text{)}$  steht;

E Tetrazolyl,  $(\text{R}^0)_2\text{P(O)}$ ,  $\text{HOS(O)}_2$ ,  $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$  oder  $\text{R}^{10}\text{CO}$  bedeutet;

R Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$  bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

35  $\text{R}^0$  für Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-CO}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $\text{CO}$ , im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-S(O)}_n$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-S(O)}_n$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $\text{S(O)}_n$  oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$  steht, wobei n für 1 oder 2 steht;

50  $\text{R}^1$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkyl}$ , das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $\text{R}^{21}\text{-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $\text{R}^{21}\text{-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ , den Rest  $\text{Het-}$ ,  $\text{Het-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$  oder einen der Reste  $\text{R}^{21}\text{O-}$ ,  $\text{R}^{22}\text{O-NH-}$ ,  $\text{R}^{21}\text{O-N(R}^{23}\text{)-}$ ,  $\text{R}^{24}\text{NH-}$ ,  $\text{R}^{25}\text{N(R}^{25}\text{)-}$ ,  $\text{HO-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{N(R}^{26}\text{)-}$ ,  $\text{R}^{27}\text{C(O)-NH-}$ ,  $\text{R}^{21}\text{C(O)-N(R}^{23}\text{)-}$ ,  $\text{R}^{21}\text{C(O)-}$ ,  $\text{R}^{21}\text{O-C(O)-}$ ,  $\text{R}^{28}\text{N(R}^{21}\text{)-C(O)-}$ ,  $\text{R}^{21}\text{O-N=}$ ,  $\text{O=}$  und  $\text{S=}$  bedeutet;

55  $\text{R}^2$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$  oder  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet;

## EP 0 842 944 A2

- $R^3$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynylcarbonyl, Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CON(CH_3)R^4$ ,  $CONHR^4$ ,  $CSNHR^4$ ,  $COOR^{15}$ ,  $CON(CH_3)R^{15}$  oder  $CONHR^{15}$  bedeutet;
- 5  $R^4$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(C_1-C_3)$ -alkyl-phenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_1-C_3)$ -alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_2-C_{18})$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $HOS(O)_2-(C_1-C_3)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2-(C_1-C_3)$ -alkyl,  $(R^8O)_2P(O)-(C_1-C_3)$ -alkyl, Tetrazolyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann;
- 10  $R^5$  gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6CO$ - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 15  $R^6$  für  $R^7R^8N$ ,  $R^7O$  oder  $R^7S$  steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2-$  reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 20  $R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Arylcarbonyl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylcarbonyl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_{18})$ -alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $-NH-CH_2-$  reduziert sein kann, bedeutet;
- 25  $R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- 30  $R^9$  Wasserstoff, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylaminocarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Arylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- 35  $R^{10}$  Hydroxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;
- 40  $R^{11}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $R^{12}CO$ ,  $R^{12a}CS$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $S(O)_2$ ,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl- $S(O)_2$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^9NHS(O)_2$  oder den Rest  $R^{15}$  bedeutet;
- 45  $R^{12}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryloxy, den Rest  $R^{15}$ , den Rest  $R^{15}O$ -, Amino, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ -, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-NH,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH bedeutet;
- 50  $R^{12a}$  Amino, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl-amino,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-amino,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ -, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-NH,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-NH bedeutet;
- 55  $R^{13}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{15}$  für  $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für  $R^{16}$  steht;

## EP 0 842 944 A2

- $R^{16}$  für einen 6- bis 24-gliedrig n bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- 5  $R^{21}$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste  $R^{21}$  bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 10  $R^{22}$  (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- $R^{23}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 15  $R^{24}$  (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- $R^{25}$  die Bedeutungen von  $R^{23}$  hat, wobei die Reste  $R^{25}$  gleich oder verschieden sein können;
- $R^{26}$  die Bedeutungen von  $R^{21}$  hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 20  $R^{27}$  Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- $R^{28}$  für einen der Reste  $R^{21}$ -,  $R^{21}O$ -,  $R^{26}N(R^{26})$ -,  $R^{21}C(O)$ -,  $R^{21}O-C(O)$ -, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O))-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-,  $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -,  $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - oder  $R^{21}C(O)-N(R^{21})$ - steht;
- 25 Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 30 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;  
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors.
- 35 2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I
- 40 W für  $R^1-A-C(R^{13})$  oder  $R^1-A-CH=C$  steht;  
Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;  
Z für N(R<sup>0</sup>), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;  
A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenylen-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- 45 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-phenyl bedeutet;  
D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- 50 E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;
- R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- 55  $R^1$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $R^{21}$ -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl),

## EP 0 842 944 A2

im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(R^{21}-((C_6-C_{14})\text{-Aryl}))\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ , den Rest Het-, Het- $(C_1-C_8)\text{-alkyl}$  oder in den Resten  $R^{21}O\text{-}$ ,  $R^{22}O\text{-NH-}$ ,  $R^{21}O\text{-N}(R^{23})\text{-}$ ,  $R^{24}NH\text{-}$ ,  $R^{25}N(R^{25})\text{-}$ ,  $HO\text{-}((C_1-C_8)\text{-Alkyl})\text{-N}(R^{26})\text{-}$ ,  $R^{27}C(O)\text{-NH-}$ ,  $R^{21}C(O)\text{-N}(R^{23})\text{-}$ ,  $R^{21}C(O)\text{-}$ ,  $R^{21}O\text{-C}(O)\text{-}$ ,  $R^{28}N(R^{21})\text{-C}(O)\text{-}$ ,  $R^{21}O\text{-N=}$ ,  $O=$  und  $S=$  bedeutet;

- 5  $R^2$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$  oder  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet;
- $R^3$  Wasserstoff,  $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ ,  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkenyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkynyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkenyl-carbonyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkynylcarbonyl}$ , Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CON(CH_3)R^4$ ,  $CONHR^4$ ,  $CSNHR^4$ ,  $COOR^{15}$ ,  $CON(CH_3)R^{15}$  oder  $CONHR^{15}$  bedeutet;
- 10  $R^4$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{28})\text{-Alkyl}$  bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})\text{-alkyl})\text{-aminocarbonyl}$ , Amino- $(C_2-C_{18})\text{-alkylaminocarbonyl}$ , Amino- $(C_1-C_3)\text{-alkyl-phenyl}\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkylaminocarbonyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkylcarbonylamino}\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkylphenyl}\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkylaminocarbonyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkylcarbonylamino}\text{-}(C_2-C_{18})\text{-alkylaminocarbonyl}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkoxycarbonyl}$ , das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxy}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxycarbonyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$ ,  $HOS(O)_2\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ ,  $R^9NHS(O)_2\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ ,  $(R^8O)_2P(O)\text{-}(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ , Tetrazolyl- $(C_1-C_3)\text{-alkyl}$ , Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann;
- 15  $R^5$  gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ , einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6CO\text{-}$  bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxy}$ , Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 20  $R^6$  für  $R^7R^8N$ ,  $R^7O$  oder  $R^7S$  steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls  $N\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkylierten}$  oder  $N\text{-}((C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkylierten})$  Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $\text{-NH-CH}_2\text{-}$  reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 25  $R^7$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkylcarbonyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxycarbonyl}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Arylcarbonyl}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkylcarbonyl}$  oder  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_{18})\text{-alkyloxycarbonyl}$ , wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(C_1-C_8)\text{-Alkoxy}$ , Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls  $N\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkylierten}$  oder  $N\text{-}((C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkylierten})$  Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  $\text{-NH-CH}_2\text{-}$  reduziert sein kann, bedeutet;
- 30  $R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$  oder  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ , das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- $R^9$  Wasserstoff, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkylaminocarbonyl}$ ,  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkylaminocarbonyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Arylaminocarbonyl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$  oder  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet;
- 35  $R^{10}$  Hydroxy,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxy}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkoxy}$ , das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryloxy}$ , Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})\text{-alkyl})\text{-amino}$  bedeutet;
- $R^{11}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ ,  $R^{12}CO$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl-S}(O)_2$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl-S}(O)_2$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$ ,  $R^9NHS(O)_2$  oder den Rest  $R^{15}$  bedeutet;
- 40  $R^{12}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkenyl}$ ,  $(C_2-C_8)\text{-Alkynyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ ,  $(C_1-C_{18})\text{-Alkoxy}$ ,  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkoxy}$ , das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryloxy}$ , Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})\text{-alkyl})\text{-amino}$ , den Rest  $R^{15}$  oder den Rest  $R^{15}O\text{-}$  bedeutet;
- 45  $R^{13}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})\text{-Aryl}\text{-}(C_1-C_8)\text{-alkyl}$  oder  $(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet;
- 50  $R^{15}$  für  $R^{16}\text{-}(C_1-C_6)\text{-alkyl}$  oder für  $R^{16}$  steht;
- 55  $R^{16}$  für ein n 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilw is ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschieden Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sau-

## EP 0 842 944 A2

erstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

- R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, bevorzugt für unsubstituiertes oder im Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl steht.
4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 3 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

W für R<sup>1</sup>-A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E R<sup>10</sup>CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Benzyl bedeutet;

R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht; R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht;

R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup> und CONHR<sup>15</sup> steht;

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen.

5. Verwendung von Verbindung n der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig



## EP 0 842 944 A2

reoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I W für  $R^1-A-C(R^{13})$  und  $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht.

- 5 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I  $R^3$  für gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, für  $COOR^4$ , für  $R^{11}NH$  oder für  $CONHR^4$  steht, wobei  $-NHR^4$  für den Rest einer  $\alpha$ -Aminosäure, deren  $\omega$ -Amino- $(C_2-C_8)$ -alkylamid, deren  $(C_1-C_8)$ -Alkylester oder deren  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylester, bevorzugt für den Rest der  $\alpha$ -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren  $(C_1-C_8)$ -Alkylester oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylester, steht.

- 10 7. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 6 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für  $N(R^0)$  steht;

- 20 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für  $C(R^2)(R^3)$  steht;

E für  $R^{10}CO$  steht;

- 25 R für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

$R^0$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl steht;

$R^1$  für den Rest  $R^{28}N(R^{21})-C(O)-$  steht;

$R^2$  für Wasserstoff steht;

- 30  $R^3$  für den Rest  $CONHR^4$  steht;

$R^4$  für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl, bevorzugt  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl, und einen Rest aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

$R^{10}$  für Hydroxy oder  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, bevorzugt  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, steht;

- 35  $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

- 40 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3 und 4 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

W für  $R^1-A-CH=C$  und darin A für einen Phenylenrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für  $R^1-A-C(R^{13})$  und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

- 45 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E  $R^{10}CO$  bedeutet;

R Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet;

- 50  $R^0$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl steht;

$R^1$  für einen der Reste  $R^{21}O-$ ,  $R^{21}O-N(R^{23})-$ ,  $R^{24}NH-$ ,  $R^{25}N(R^{25})-$ ,  $HO-((C_1-C_8)-Alkyl)-N(R^{26})-$ ,  $R^{21}O-C(O)-$  und  $R^{28}N(R^{21})-C(O)-$  steht;

$R^2$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht;

- 55  $R^3$  für  $CONHR^{15}$  oder  $CONHR^4$  steht, wobei  $R^4$  hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere  $(C_6-C_{14})$ -Arylreste substituierten  $(C_1-C_8)$ -Alkylrest steht;

$R^{15}$  für  $R^{16}-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $R^{16}$  steht, wobei  $R^{16}$  für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch in bis vier gleiche oder

## EP 0 842 944 A2

verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleich oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann, und insbesondere R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht; und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c und d für 1 stehen.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4, 5 und 8 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;  
 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für N(R<sup>0</sup>) steht;  
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl oder Methylenphenylmethyl steht;  
 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;  
 D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
 E für R<sup>10</sup>CO steht;  
 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;  
 R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht;  
 R<sup>1</sup> für den Rest R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
 R<sup>3</sup> für CONHR<sup>15</sup> oder CONHR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylreste substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest steht;  
 R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht;  
 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
 R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;  
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4 und 5 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;  
 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für N(R<sup>0</sup>) steht;  
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;  
 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;  
 D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
 E für R<sup>10</sup>CO steht;  
 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;  
 R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl steht; R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
 R<sup>3</sup> für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendioxy, Ethylendioxy, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, einen (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylrest, einen (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest oder einen (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylrest steht, und insbesondere R<sup>3</sup> für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;  
 R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht und bevorzugt R<sup>10</sup> für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;  
 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen; h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

## EP 0 842 944 A2

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4 und 5 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, wobei in der Formel I gleichzeitig

5 W für  $R^1$ -A-C( $R^{13}$ ) steht;  
 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für N( $R^0$ ) steht;  
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;  
 10 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;  
 D für C( $R^2$ )( $R^3$ ) steht;  
 E für  $R^{10}$ CO steht;  
 R für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;  
 R<sup>0</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl steht;  
 15 R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
 R<sup>3</sup> für R<sup>11</sup>NH steht;  
 20 R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, steht und bevorzugt R<sup>10</sup> für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;  
 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
 b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;  
 h für 0 steht.

25 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 11 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin ein für die Gruppe B stehender substituiert Methylenrest oder substituiert Ethylenrest als Substituenten einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, insbesondere (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl trägt.

35 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 12 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin B für einen unsubstituierten Methylenrest steht oder für einen Methylenrest steht, der durch einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest substituiert ist.

40 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Entzündungshemmung.

45 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatischen Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus oder von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

50 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma oder Allergien.

55 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen oder von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung oder zur Therapie der Malaria.

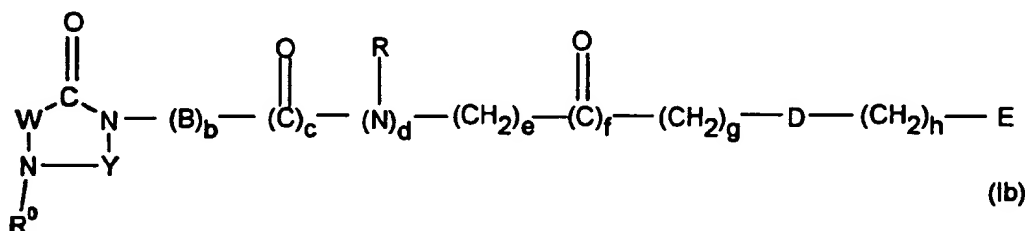
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren

## EP 0 842 944 A2

physiologisch verträglichen Salzen zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors.

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozyten-adhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen, zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus, von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Asthma, von Allergien, von kardiovaskulären Erkrankungen, von Arteriosklerose, von Restenosen, von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung, zur Therapie der Malaria, oder als Entzündungshemmer.

20. Verbindungen der Formel Ib,



worin

W für  $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)}$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-phenyl bedeutet;

D für  $\text{C(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ,  $\text{N(R}^3\text{)}$  oder  $\text{CH=C(R}^3\text{)}$  steht;

E Tetrazolyl,  $(\text{R}^0\text{O})_2\text{P(O)}$ ,  $\text{HOS(O)}_2$ ,  $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$  oder  $\text{R}^{10}\text{CO}$  bedeutet;

R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>1</sup> den Rest  $\text{R}^{28}\text{N(R}^{21}\text{)-C(O)-}$  bedeutet;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylaminocarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylaminocarbonyl-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl,  $\text{HOS(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-alkyl}$ ,  $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-alkyl}$ ,  $(\text{R}^0\text{O})_2\text{P(O)-(C}_1\text{-C}_3\text{-}$

## EP 0 842 944 A2

- $R^5$   $C_3$ -alkyl, Tetrazolyl-( $C_1$ - $C_3$ )-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest  $R^5$  substituiert sein kann; gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest  $R^6$  oder einen Rest  $R^6CO$ - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- $R^6$  für  $R^7R^8N$ ,  $R^7O$  oder  $R^7S$  steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-( $C_1$ - $C_8$ )-alkylierten oder N-(( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- $R^7$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkylcarbonyl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkoxy-carbonyl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Arylcarbonyl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkylcarbonyl oder ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_{18}$ )-alkyloxy-carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-( $C_1$ - $C_8$ )-alkylierten oder N-(( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- $R^8$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl oder ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- $R^9$  Wasserstoff, Aminocarbonyl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkylaminocarbonyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Arylaminocarbonyl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{10}$  Hydroxy, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkoxy, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-(( $C_1$ - $C_{18}$ )-alkyl)-amino bedeutet;
- $R^{11}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl,  $R^{12}CO$ ,  $R^{12a}CS$ , gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl,  $R^9NHS(O)_2$  oder den Rest  $R^{15}$  bedeutet;
- $R^{12}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl, ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkoxy, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryloxy, den Rest  $R^{15}$ , den Rest  $R^{15}O$ -, Amino, Mono- oder Di-(( $C_1$ - $C_{18}$ )-alkyl)-amino, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl-amino, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkynyl-amino, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-amino, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ -, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-NH, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-NH bedeutet;
- $R^{12a}$  Amino, Mono- oder Di-(( $C_1$ - $C_{18}$ )-alkyl)-amino, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl-amino, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkynyl-amino, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-amino, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-amino, den Rest  $R^{15}NH$ -, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-NH, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl-NH bedeutet;
- $R^{13}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{15}$  für  $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für  $R^{16}$  steht;
- $R^{16}$  für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- $R^{21}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl, den Rest Het- oder Het-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste  $R^{21}$  bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- $R^{26}$  die Bedeutungen von  $R^{21}$  hat oder HO-(( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- $R^{28}$  für einen der Reste  $R^{21}$ -,  $R^{21}O$ -,  $R^{26}N(R^{26})$ -,  $R^{21}C(O)$ -,  $R^{21}O-C(O)$ -, (( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkyl-O-C(O))-(( $C_1$ - $C_6$ )-

## EP 0 842 944 A2

alkyl)-O-C(O)-,  $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ ,  $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - oder  $R^{21}C(O)-N(R^{21})$ - steht;  
 Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring  
 steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder  
 enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substitu-  
 5 iert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

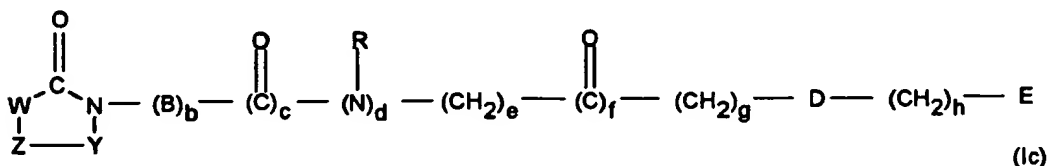
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch  
 10 verträglichen Salze.

21. Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 20 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung  
 als Arzneimittel.

22. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ib  
 gemäß Anspruch 20 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Träger-  
 15 stoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

23. Verbindungen der Formel Ic,



in der

W für  $R^1\text{-A-C}(R^{13})$  oder  $R^1\text{-A-CH=C}$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für  $N(R^0)$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A für einen zweiwertigen ( $C_1\text{-C}_6$ )-Alkylen-Rest steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe ( $C_1\text{-C}_6$ )-Alkylen, ( $C_2\text{-C}_6$ )-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-( $C_1\text{-C}_3$ )-  
 35 alkyl, ( $C_1\text{-C}_3$ )-Alkylen-phenyl bedeutet;

D für  $C(R^2)(R^3)$ ,  $N(R^3)$  oder  $\text{CH}=\text{C}(R^3)$  steht;

E Tetrazolyl,  $(R^8O)_2P(O)$ ,  $\text{HOS}(O)_2$ ,  $R^9\text{NHS}(O)_2$  oder  $R^{10}\text{CO}$  bedeutet;

R und  $R^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1\text{-C}_8$ )-Alkyl, ( $C_3\text{-C}_{12}$ )-Cycloalkyl, ( $C_3\text{-C}_{12}$ )-Cycloalkyl-( $C_1\text{-C}_8$ )-  
 C<sub>8</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl-  
 ( $C_1\text{-C}_8$ )-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes  
 45 Heteroaryl-( $C_1\text{-C}_8$ )-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

$R^1$  Wasserstoff, ( $C_1\text{-C}_{10}$ )-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,  
 oder einen der Reste  $R^{41}O$ -,  $R^{41}O-N(R^{42})$ -,  $R^{42}N(R^{42})$ -,  $\text{HO}-(C_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-N}(R^{43})$ -,  $\text{HC}(O)\text{-NH}$ -,  
 $R^{41}C(O)\text{-N}(R^{42})$ -,  $R^{41}C(O)$ -,  $R^{41}O\text{-C}(O)$ -,  $R^{44}N(R^{41})\text{-C}(O)$ -,  $R^{41}O\text{-N=}$ , O= und S= bedeutet;

$R^2$  Wasserstoff, ( $C_1\text{-C}_8$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-  
 50 stituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $C_1\text{-C}_8$ )-alkyl oder ( $C_3\text{-C}_8$ )-Cycloalkyl bedeutet;

$R^3$  Wasserstoff, ( $C_1\text{-C}_8$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-  
 stituiertes ( $C_6\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $C_1\text{-C}_8$ )-alkyl, ( $C_3\text{-C}_8$ )-Cycloalkyl, ( $C_2\text{-C}_8$ )-Alkenyl, ( $C_2\text{-C}_8$ )-Alkyl, ( $C_2\text{-C}_8$ )-Alke-  
 nylcarbonyl, ( $C_2\text{-C}_8$ )-Alkylcarbonyl, Pyridyl,  $R^{11}\text{NH}$ ,  $R^4\text{CO}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{R}^4$ ,  $\text{CONHR}^4$ ,  $\text{CSNHR}^4$ ,  
 $\text{COOR}^{15}$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{R}^{15}$  oder  $\text{CONHR}^{15}$  bedeutet;

$R^4$  Wasserstoff oder ( $C_1\text{-C}_{28}$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder ver-  
 55 schiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(( $C_1\text{-C}_{18}$ )-  
 alkyl)-aminocarbonyl, Amino-( $C_2\text{-C}_{18}$ )-alkylaminocarbonyl, Amino-( $C_1\text{-C}_3$ )-alkyl-phenyl-( $C_1\text{-C}_3$ )-alkylami-  
 nocarbonyl, ( $C_1\text{-C}_{18}$ )-Alkylcarbonylamino-( $C_1\text{-C}_3$ )-alkylphenyl-( $C_1\text{-C}_3$ )-alkylaminocarbonyl, ( $C_1\text{-C}_{18}$ )-

## EP 0 842 944 A2

- Alkylcarbonylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- 5 R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch
- 10 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die
- 15 Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die
- 20 Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- 25 R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- 30 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;
- R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder
- 35 den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- 40 R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- 45 R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- 50 R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;
- R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- 55 R<sup>41</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Rest R<sup>41</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>42</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>42</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

## EP 0 842 944 A2

$R^{43}$  die Bedeutungen von  $R^{41}$  hat oder  $\text{HO}-((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl})$  bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;

$R^{44}$  für einen der Reste  $R^{41}$ -,  $R^{41}\text{O}-$ ,  $R^{43}\text{N}(R^{43})$ -,  $R^{41}\text{C}(\text{O})$ -,  $R^{41}\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -,  $((\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{-Alkyl-O-C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})\text{-O-C}(\text{O})$ -,  $R^{41}\text{N}(R^{41})\text{-C}(\text{O})$ -,  $R^{41}\text{N}(R^{41})\text{-C}(=\text{N}(R^{41}))$ - oder  $R^{41}\text{C}(\text{O})\text{-N}(R^{41})$ - steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

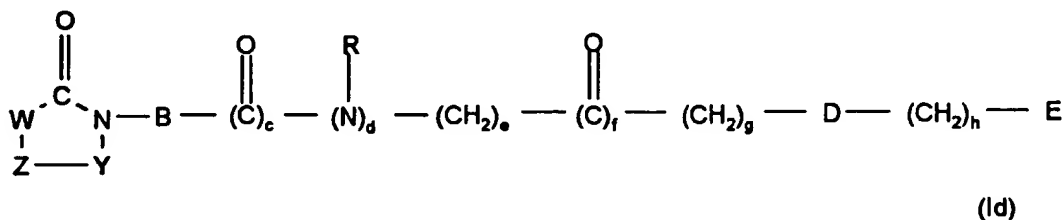
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

24. Verbindungen der Formel Ic gemäß Anspruch 23 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.

25. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ic gemäß Anspruch 23 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

26. Verbindungen der Formel Id,



worin

W für  $\text{R}^1\text{-A-C}(\text{R}^{13})$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für  $\text{N}(\text{R}^0)$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ en,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ en,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-(C}_3-\text{C}_{12})\text{-cycloalkyl}$ , Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-phenyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-phenyl-(C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , Phenylen- $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkenyl}$  oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$  oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ en-Rest bedeutet, der durch einen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_8)\text{-Alkenyl}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ enyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{-Cycloalkyl-(C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$  substituiert ist;

D für  $\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)$  oder  $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)$  steht;

E Tetrazolyl,  $(\text{R}^9\text{O})_2\text{P}(\text{O})$ ,  $\text{HOS}(\text{O})_2$ ,  $\text{R}^9\text{NHS}(\text{O})_2$  oder  $\text{R}^{10}\text{CO}$  bedeutet;

R Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$  bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

$\text{R}^0$  für Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Bicycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Tricycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-CO}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl-CO}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-CO}$ , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl-CO}$ , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im



## EP 0 842 944 A2

- Heteroarylrest gegeben, falls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>n</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)<sub>n</sub> oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub> steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- R<sup>1</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes R<sup>21</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R<sup>21</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>22</sup>O-NH-, R<sup>21</sup>O-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>27</sup>C(O)-NH-, R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>O-N=, O= und S= bedeutet;
- R<sup>2</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>3</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>4</sup>** Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- R<sup>5</sup>** gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R<sup>6</sup>** für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R<sup>7</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- R<sup>8</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R<sup>9</sup>** Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>10</sup>** Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;
- R<sup>11</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>12</sup>** Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl,

## EP 0 842 944 A2

- (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>-O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH-, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH-, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;
- R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;
- e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

## 27. Verbindungen der Formel Id gemäß Anspruch 26, in der gleichzeitig

- W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;
- Y für eine Carbonylgruppe steht;
- Z für N(R<sup>0</sup>) steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und in- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- B einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest bedeutet, der durch einen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-

## EP 0 842 944 A2

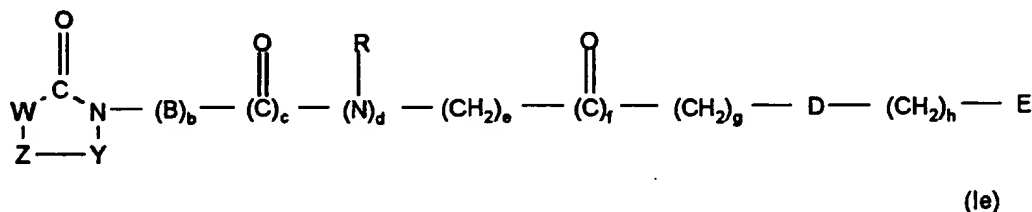
- Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist;
- 5 D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
 E Tetrazolyl oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;  
 R Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl bedeutet;  
 R<sup>0</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-CO, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-CO, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>n</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)<sub>n</sub> oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub> steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- 10 R<sup>1</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>O-C(O)- und R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht;  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl bedeutet;  
 25 R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;  
 R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Trifluormethyl und R<sup>5</sup> substituiert sein kann;  
 30 R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, oder einen Rest R<sup>6</sup>CO-bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterocyclus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;  
 40 R<sup>6</sup> für einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;  
 45 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;  
 R<sup>11</sup> für R<sup>12</sup>CO, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub> oder (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub> steht;  
 R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup> oder den Rest R<sup>15</sup>O- bedeutet;  
 50 R<sup>13</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet;  
 R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;  
 R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- 55

c und d für 1 stehen und f für 0 steht;

## EP 0 842 944 A2

e und h unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen und g für 0 steht;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch  
verträglichen Salze.

28. Verbindungen der Formel Id gemäß Anspruch 26 und/oder 27, worin der Rest, durch den die Gruppe B substituiert  
ist, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,  
sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.
29. Verbindungen der Formel Id gemäß einem oder mehreren der Ansprüche Anspruch 26 bis 28, worin der Rest R<sup>1</sup>  
für R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)- steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,  
sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.
30. Verbindungen der Formel Id gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 26 bis 29 und/oder ihre physiologisch  
verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.
31. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ib  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 26 bis 29 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben  
pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.
32. Verbindungen der Formel Ie,



worin

- W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) oder R<sup>1</sup>-A-CH=C steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- Z für N(R<sup>0</sup>), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenylen-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-phenyl bedeutet;
- D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder R<sup>10</sup>CO bedeutet;
- R Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>0</sup> für gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-CO, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Bicycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-S(O)<sub>n</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Tricycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>n</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub>, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)<sub>n</sub> oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-S(O)<sub>n</sub> steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein kann,

## EP 0 842 944 A2

- (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes R<sup>21</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (R<sup>21</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het-, Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder einen der Reste R<sup>21</sup>O-, R<sup>22</sup>O-NH-, R<sup>21</sup>O-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>24</sup>NH-, R<sup>25</sup>N(R<sup>25</sup>)-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>27</sup>C(O)-NH-, R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>23</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, R<sup>28</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>O-N=, O= und S= bedeutet;
- 5 R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R<sup>11</sup> NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CSNHR<sup>4</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- 10 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R<sup>5</sup> substituiert sein kann;
- 15 R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 20 R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 25 R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- 30 R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- 35 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino bedeutet;
- R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, R<sup>12a</sup>CS, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder den Rest R<sup>15</sup> bedeutet;
- 40 R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, den Rest R<sup>15</sup>, den Rest R<sup>15</sup>O-, Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder r im Heteroaryl st gegebenenfalls substituiertes Het roaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;
- 45 R<sup>12a</sup> Amino, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl-amino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-

## EP 0 842 944 A2

Cycloalkyl-amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-amino, den Rest R<sup>15</sup>-NH-, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-NH-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH-, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-NH oder oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl-NH bedeutet;

- 5 R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;
- 10 R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R<sup>21</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R<sup>21</sup> bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 15 R<sup>22</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 20 R<sup>24</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>25</sup> die Bedeutungen von R<sup>23</sup> hat, wobei die Reste R<sup>25</sup> gleich oder verschieden sein können;
- 25 R<sup>26</sup> die Bedeutungen von R<sup>21</sup> hat oder HO-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl) bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- R<sup>27</sup> Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, den Rest Het- oder Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können;
- 30 R<sup>28</sup> für einen der Reste R<sup>21</sup>-, R<sup>21</sup>O-, R<sup>26</sup>N(R<sup>26</sup>)-, R<sup>21</sup>C(O)-, R<sup>21</sup>O-C(O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-O-C(O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)-O-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(O)-, R<sup>21</sup>N(R<sup>21</sup>)-C(=N(R<sup>21</sup>))- oder R<sup>21</sup>C(O)-N(R<sup>21</sup>)- steht;
- Het für einen mono- oder polycyclischen, 4- bis 14-gliedrigen, aromatischen oder nicht aromatischen Ring steht, der 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann;
- 35

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

40

33. Verbindungen der Formel Ie gemäß Anspruch 32 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.

- 45 34. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ie gemäß Anspruch 32 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.
- 50
- 55